

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет
медицинского и фармацевтического
контроля» Министерства
здравоохранения Республики Казахстан
от 25 июля 2022 года N054509, N054510

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат медак

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

активное вещество - метотрексат

2.2 Качественный и количественный состав

Состав на 1 мл препарата, в миллиграммах

активное вещество - метотрексат 25 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций 25 мг/мл

Желтый прозрачный раствор без помутнений

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- острый лимфобластный лейкоз в комбинации с другими цитотоксическими препаратами
- профилактика и лечение нейролейкоза (интратекальное введение)
- неходжкинские лимфомы
 - в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами для лечения неходжкинских лимфом промежуточной и высокой степени злокачественности у взрослых
 - в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами у детей
- рак головы и шеи
 - в качестве паллиативной монотерапии у пациентов с метастатическим или рецидивирующим заболеванием
- рак молочной железы
 - в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами в качестве адъювантной терапии после резекции опухоли или мастэктомии, а также при паллиативном лечении прогрессирующего заболевания

- хориокарцинома и сходные трофобластические опухоли
 - в качестве монотерапии у пациентов с благоприятным прогнозом (с низким риском)
 - в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами у пациентов с неблагоприятным прогнозом (с высоким риском)
- остеосаркома
 - в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами в качестве адъювантной и неoadъювантной терапии
- рак мочевого пузыря
 - в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами

4.2. Режим дозирования и способ применения

Метотрексат медак раствор для инъекций 25 мг/мл (500 мг/20 мл) не подходит для интратекального и интравентрикулярного 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 утвержденных протоколов лечения.

Метотрексат можно применять в виде внутривенной, внутримышечной, интравентрикулярной (для дозировки 50 мг/2 мл), внутриартериальной или интратекальной (для дозировки 50 мг/2 мл) инъекций, а также внутривенной инфузии. При терапии высокими дозами метотрексат вводится в виде непрерывной внутривенной инфузии (глюкоза, изотонический солевой раствор). Дозы обычно рассчитываются по массе или площади поверхности тела пациента. Общие дозы, превышающие 100 мг, обычно вводятся путем внутривенной инфузии.

Следует применять лекарственные формы с наименьшей возможной дозировкой. После внутривенного введения неправильно рассчитанных доз сообщалось о случаях интоксикации со смертельным исходом. Поэтому дозировка должна быть тщательно рассчитана для каждого пациента.

Перед началом комбинированной терапии, включающей высокие дозы метотрексата, число лейкоцитов и тромбоцитов должно превышать соответствующие пороговые значения (лейкоциты от 1000 до 1500/мкл, тромбоциты от 50000 до 100000/мкл). При проведении терапии высокими дозами необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови через регулярные промежутки времени. При определении частоты отбора проб и максимальных значений токсических концентраций метотрексата в сыворотке крови, которые требуют таких мер, как увеличение дозы кальция фолината или внутривенного введения жидкости, следует руководствоваться утвержденными протоколами 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 абсолютно необходимо определение его концентрации в сыворотке крови.

Терапия метотрексатом классифицируется в соответствии со следующей схемой:

Низкодозовая терапия	Однократная доза менее 100 мг/м ²
----------------------	--

Среднедозовая терапия	Однократная доза от 100 мг/м ² до 1000 мг/м ²
Высокодозовая терапия	Однократная доза более 1000 мг/м ²
При применении метотрексата в виде моно-дозы, превышающей около 100 мг/м ² , после его введения следует вводить кальция фолинат (см. «Терапия «спасения» кальция фолинатом»).	

Высокодозовая терапия метотрексатом (> 1000 мг/м² площади поверхности тела)

Высокие дозы могут привести к преципитации метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В качестве профилактических мер 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).

Высокодозовую терапию метотрексатом следует проводить только в том случае, когда концентрация креатинина находится в пределах нормы. Если имеются данные, указывающие на ухудшение функции почек (например, выраженные побочные эффекты предшествующей терапии метотрексатом или нарушение оттока мочи), необходимо определить клиренс креатинина. Следует руководствоваться утвержденными протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата. Высокодозовая терапия метотрексатом должна сопровождаться терапией «спасения» кальция фолинатом.

Особые группы пациентов

Дозирование у пациентов с нарушением функции почек

Поскольку метотрексат выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением клиренса креатинина ожидается замедленное выведение препарата, что может привести к серьезным нежелательным эффектам. У пациентов с нарушением функции почек схемы дозирования должны быть скорректированы в соответствии с клиренсом креатинина и концентрацией метотрексата в сыворотке. Применение метотрексата может оказать отрицательное влияние на функцию почек.

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

Рекомендуется проводить нижеследующие корректировки доз. Также следует руководствоваться утвержденными протоколам лечения.

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: Использование альтернативной терапии

Пациенты с патологическим накоплением жидкости

Выведение метотрексата снижено у пациентов с патологическим накоплением жидкости (в интерстициальных пространствах), при таких состояниях как асцит или плевральные выпоты, которые могут привести к более длительному периоду полувыведения метотрексата и непредвиденной токсичности. Плевральные выпоты и асцит следует дренировать перед началом лечения метотрексатом. Доза метотрексата должна быть снижена в соответствии с концентрацией метотрексата в сыворотке крови.

Пациенты пожилого возраста

Метотрексат следует применять крайне осторожно у пациентов пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста следует внимательно следить за проявлениями ранних признаков токсичности метотрексата. Снижение дозы следует рассмотреть 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 терапевтические протоколы, например, при лечении острого лимфобластного лейкоза.

Дети

Метотрексат следует применять у детей с осторожностью. Следует руководствоваться утвержденными протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата.

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

Более подробная информация о рекомендуемых обследованиях и мерах предосторожности представлена в разделе 4.4.

Во время лечения метотрексатом пациентам необходим тщательный мониторинг с тем, чтобы избежать 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 всегда руководствоваться утвержденными протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата.

а) Внутривенное и внутримышечное введение метотрексата

Хориокарцинома и сходные трофобластические заболевания (например, доброкачественная гестационная трофобластическая болезнь и деструктирующая хориоаденома)

Применяются нижеследующие схемы, при этом всегда следует руководствоваться утвержденными протоколами.

Пациенты с низким риском

15 - 30 мг/м² внутримышечно в течение пяти дней в сочетании с кальция фолилатом. Обычно такие курсы могут повторяться 3 - 5 раз, по необходимости с перерывами в течение одной или нескольких недель между курсами до исчезновения симптомов токсичности.

Пациенты с высоким риском

Комбинированная терапия: метотрексат внутривенно в виде однократной дозы 300 мг/м² площади поверхности тела. Подробная информация представлена в современных протоколах лечения, например, в протоколе ЕМА/СО.

Рак молочной железы

Метотрексат применяется в дозе 40 мг/м² внутривенно в первый и восьмой день курса в сочетании с циклофосфамидом внутрь или внутривенно и фторурацилом внутривенно согласно протоколу CMF.

Рак головы и шеи

Монотерапия метотрексатом: можно вводить 40 - 60 мг/м² площади поверхности тела один раз в неделю в виде внутривенной болюсной инъекции. Следует всегда руководствоваться утвержденными протоколами лечения.

Неходжкинские лимфомы

Метотрексат применяют для лечения неходжкинских лимфом у детей и взрослых в рамках протоколов комплексной терапии. Метотрексат применяют в соответствии с фазой заболевания, возрастом и гистологическим типом в рамках различных протоколов полихимиотерапии. Следует всегда руководствоваться утвержденными протоколами лечения.

Дети

Диапазон дозировок для терапии метотрексатом при умеренном или высоком дозировании: однократные дозы от 300 до 5000 мг/м² в виде внутривенной инфузии. Подробная информация представлена в современных протоколах терапии, например, в протоколе рабочей группы 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 площади поверхности тела.

Неходжкинская лимфома, локализованная в центральной нервной системе

В клинических исследованиях применяли эффективную дозу 1.5 - 4 г/м² в/в в виде однократной дозы при моно- или комбинированной терапии. Подробная информация представлена в современных протоколах терапии.

Острый лимфобластный лейкоз

Были использованы следующие схемы, при этом следует всегда руководствоваться утвержденными протоколами.

В низких дозах метотрексат применяют в рамках протоколов комплексной терапии для поддержания ремиссии у детей и взрослых с острым лимфобластным лейкозом. Обычные однократные дозы метотрексата находятся в пределах 20 - 40 мг/м².

На выбор адекватной комбинированной терапии могут влиять такие факторы, как группа риска, возраст и иммунологические подгруппы. При остром лимфобластном лейкозе В-клеточного типа используют специальные протоколы терапии.

Острый лимфобластный лейкоз у детей

Обычная однократная доза составляет 1 г/м² - 5 г/м² площади поверхности тела (во время консолидирующей терапии).

Подробную информацию можно найти в современных протоколах терапии, например, в протоколе ALL-BFM.

Острый лимфобластный лейкоз у взрослых

Обычная однократная доза составляет 1.5 г/м² площади поверхности тела согласно протоколу терапии GMALL.

Рак мочевого пузыря

Метотрексат применяют в комбинированной терапии с винбластином, доксорубицином и цисплатином (протокол M-VAC) в дозе 30 мг/м² площади поверхности тела.

Подробная информация представлена в современных протоколах лечения, например, в протоколе M-VAC.

Остеосаркома

Эффективная адъювантная химиотерапия требует введения нескольких цитотоксических химиотерапевтических препаратов. Метотрексат применяют внутривенно в высоких дозах (6 - 12 г/м²) один раз в неделю. Необходима терапия «спасения» кальция фолином. Подробная информация представлена в современных протоколах терапии, например, в протоколе COSS.

б) Интратекальное введение

Для интратекального введения концентрация разведенного раствора не должна превышать 5 мг/мл.

Профилактика и лечение нейролейкоза (интратекальное введение)

Примечание: только для формы выпуска 50 мг/2 мл!

Некоторые пациенты с лейкозом подвержены лейкозным инвазиям центральной нервной системы, поэтому спинномозговую жидкость необходимо исследовать у всех пациентов с лейкозом. Проникновение метотрексата из крови в спинномозговую жидкость минимально, для адекватной терапии лекарственное средство следует вводить интратекально.

Метотрексат можно применять в профилактическом режиме во всех случаях лимфобластного лейкоза. Высокие дозы могут вызывать судороги, и, как при любой интратекальной инъекции, могут возникать нежелательные побочные эффекты, которые обычно носят неврологический характер.

Используется следующий расчет дозировки, при этом всегда следует руководствоваться утвержденными протоколами для получения информации о дозировках, методе и последовательности введения.

Дети в возрасте до 1 года	6 мг метотрексата
Дети в возрасте 1 года	8 мг метотрексата
Дети в возрасте 2 лет	10 мг метотрексата
Дети в возрасте от 3 до 8 лет	12 мг метотрексата
Пациенты старше 8 лет	12 – макс. 15 мг метотрексата

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, указанных 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
- беременность, период кормления грудью
- 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 медак может быть назначен только врачами, имеющими опыт проведения химиотерапии антиметаболитами и лечения по зарегистрированным показаниям.

Из-за возможности тяжелой интоксикации или интоксикации со смертельным исходом во время терапии метотрексатом, средние или высокие дозы следует применять только пациентам с жизнеугрожающими онкологическими заболеваниями. Сообщалось о редких случаях со смертельным исходом после терапии метотрексатом.

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

Особенно строгий мониторинг показан пациентам после предшествующей лучевой терапии (особенно области таза), функционального нарушения гемопоэтической системы (например, после предшествующей лучевой или химиотерапии), ухудшения общего состояния, а также для пациентов пожилого возраста и очень маленьких детей.

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.

Для определения лечебного эффекта метотрексата абсолютно необходимо измерение концентрации метотрексата в сыворотке крови.

Пациенты с плевральными выпотами 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 терапию метотрексатом из-за риска развития геморрагического энтерита, перфорации или обезвоживания.

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

У пациентов с быстро прогрессирующей опухолью может возникнуть **синдром лизиса опухоли**.

В случае **премедикации** лекарственными средствами, проявляющими **миелосупрессивные или иммуносупрессивные эффекты** (например, цитостатиками), или в случае предшествующей **лучевой терапии**, можно наблюдать усиление токсичности со стороны костного мозга и иммуносупрессии.

Случаи тяжелых неврологических нежелательных реакций, которые варьировали от головной боли до паралича, комы и подобных инсульту эпизодов, отмечались в основном у молодых людей и подростков, получавших метотрексат в **сочетании с цитарабином**.

Сообщалось о неожиданно тяжелом (иногда смертельном) угнетении активности костного мозга, апластической анемии и желудочно-кишечной токсичности при одновременном применении метотрексата (обычно в высоких дозировках) вместе с **нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)**. Данные лекарственные средства усиливают токсичность метотрексата, что может привести к смерти от тяжелой гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Следует избегать одновременного применения других лекарственных средств с нефротоксическим и гепатотоксическим потенциалом (включая алкоголь).

Сообщалось о развитии лейкоэнцефалопатии после внутривенного введения метотрексата пациентам, которые подверглись **краниоспинальному облучению**. Хроническая **лейкоэнцефалопатия** также отмечалась у пациентов, которые получали многократные высокие дозы метотрексата с кальция фолинатом в качестве препарата «спасения» и без краниального облучения. Прекращение применения метотрексата не всегда приводит к полному восстановлению. Имеются данные о том, что совместное проведение краниальной лучевой терапии и интратекального введения метотрексата увеличивает частоту возникновения лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.8.).

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. Врачам следует регулярно оценивать пациентов на наличие симптомов ПМЛ и при появлении новых или ухудшении имеющихся неврологических симптомов проводить дифференциальную диагностику у пациентов с ослабленным иммунитетом.

При **интратекальном введении** метотрексата следует осуществлять мониторинг на наличие признаков нейротоксичности (менингеального раздражения, временного или постоянного пареза, энцефалопатии).

У пациентов, получавших высокодозовые 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 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 включающие такие симптомы, как одышка, кашель (особенно сухой, непродуктивный кашель), лихорадка, боль в грудной клетке, гипоксемия и инфильтраты на рентгеновском снимке грудной клетки, могут указывать на потенциально опасное поражение и требуют прерывания лечения и тщательного обследования. Биопсия легких выявляла 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 возникнуть в любое время проведения терапии, и об их появлении сообщалось при любых дозировках, даже при 7.5 мг/неделю.

Кроме того, сообщалось о легочном альвеолярном кровотечении при применении метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Данное явление также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При

подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо проведение срочного обследования для подтверждения диагноза.

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

Сообщалось о серьезных **кожных реакциях**, иногда со смертельным исходом, в том числе о токсическом эпидермальном некролизе (синдроме Лайелла) или синдроме Стивенса-Джонсона, после однократного или многократного применения метотрексата. Во время терапии метотрексатом иммунизация может быть неэффективной, а 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, иммунологические ответы на сопутствующую вакцинацию могут быть уменьшены. 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 признаками **синдромов иммунодефицита**.

Злокачественные лимфомы могут возникать у пациентов, получающих низкодозовый метотрексат, в этом случае терапия должна быть прекращена. Отсутствие признаков спонтанной регрессии лимфомы требует начала цитотоксической терапии.

Сообщалось о возникновении лимфом, которые, в некоторых случаях, были обратимы после прекращения терапии метотрексатом. Кроме того, в нескольких исследованиях изучалась способность метотрексата вызывать другие виды опухолей у человека, но результаты не подтвердили наличие канцерогенного риска.

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 (А, В, С), легочные функциональные тесты и диагностику туберкулеза. Анализ мочи следует проводить как часть первичных и последующих обследований.

Во время терапии необходимо проводить следующие обследования:

- мониторинг концентрации метотрексата в сыворотке в качестве фактора дозирования при выполнении протокола терапии.
- регулярные осмотры полости рта и глотки на наличие изменения слизистых оболочек. В большинстве случаев изъязвление предшествует уменьшению числа лейкоцитов и/или тромбоцитов.
- следует проводить регулярный подсчет числа лейкоцитов и тромбоцитов с частотой от ежедневной до еженедельной.

- следует проводить развернутый анализ крови регулярно с частотой от ежедневной до еженедельной.
- необходимо проводить регулярные проверки функции печени и почек, особенно в случае высокодозовой терапии метотрексатом. Креатинин, мочевину и электролиты необходимо проверять на 2-ой и 3-ий дни для того, чтобы выявить угрозу нарушения выведения метотрексата на ранней стадии.
- в случае продолжительной терапии, при необходимости следует провести биопсию костного мозга.
- необходимо подготовить препараты для возможного переливания крови.

Последующие обследования также применимы к пациентам, получающим метотрексат интратекально.

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

Контроль концентрации метотрексата в сыворотке крови позволяет значительно снизить токсичность метотрексата. Необходимость регулярного мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке зависит от дозировки или протокола терапии. Такие состояния как плевральный выпот, асцит, обструкция желудочно-кишечного тракта, предыдущая терапия цисплатином, обезвоживание, ацидурия, нарушение функции почек предрасполагают к развитию повышенных или длительно сохраняющихся концентраций метотрексата. У некоторых пациентов клиренс метотрексата может быть замедленным при отсутствии данных состояний. Важно, чтобы такие пациенты были выявлены в течение 48 часов, поскольку токсичность метотрексата может быть необратимой.

Терапию «спасения» кальция фолинатом следует проводить после лечения метотрексатом дозами, превышающими 100 мг/м² площади поверхности тела. Дозирование кальция фолината зависит от дозы метотрексата и продолжительности терапии. Адекватную терапию «спасения» кальция фолинатом следует начинать между 42 и 48 часами после введения метотрексата. Концентрации метотрексата в сыворотке крови следует измерять по истечении 24, 48 или 72 часов с тем, чтобы определить, как долго следует продолжать терапию «спасения» кальция фолинатом. В случае высокодозовой терапии метотрексатом, а также непреднамеренной передозировки метотрексатом показано применение кальция фолината с тем, чтобы уменьшить токсичность и противодействовать эффектам метотрексата.

Лейкопения и тромбоцитопения проявляются обычно через 4 - 14 дней после введения метотрексата. В редких случаях рецидив лейкопении может произойти через 12 - 21 день после введения метотрексата. Терапию метотрексатом следует продолжать, только если польза превышает риск тяжелой миелосупрессии (см. раздел 4.2.).

Исследования функции печени: особое внимание следует уделить первым признакам токсичности в отношении 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 анализах функции печени или биопсии печени, а также если отклонения развились во время терапии. Подобные нарушения в анализах должны вернуться к нормальным значениям в течение двух недель, после чего, по усмотрению врача, лечение можно возобновить. При ревматологических показаниях отсутствуют доказательства

необходимости проведения биопсии печени с целью контроля гепатотоксичности. Для пациентов с псориазом необходимость биопсии печени до и во время терапии неоднозначна. Требуется дальнейшие исследования для того, чтобы установить, могут ли серии биохимических анализов функции печени или пропептида коллагена типа III достаточно точно определять риск гепатотоксичности. Данная оценка должна позволять дифференцировать пациентов с факторами риска и без, например, с чрезмерным употреблением алкоголя, постоянно повышенными уровнями ферментов печени, заболеванием печени в анамнезе, наследственными заболеваниями печени в семейном анамнезе, сахарным диабетом, ожирением и предшествующим лечением гепатотоксическими препаратами, а также при длительной терапии метотрексатом или с кумулятивными дозами 1.5 г или более.

Скрининг ферментов печени в сыворотке: сообщалось о кратковременном повышении уровня трансаминаз в два - три раза выше верхнего предела нормы с частотой 13 - 20 %. В случае постоянного увеличения уровня ферментов печени следует рассмотреть возможность уменьшения дозы или прерывания терапии.

Не следует применять дополнительные гепатотоксические препараты во время лечения метотрексатом из-за потенциально токсического воздействия на печень при отсутствии крайней необходимости, а употребление алкоголя следует избегать или значительно снизить (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 гепатотоксических препаратов.

Повреждения печени обнаруживаются только при биопсии печени, а не при измерении уровня печеночных ферментов. Следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени при получении совокупных доз метотрексата > 1.5 г, при подозрении на печеночную недостаточность.

Метотрексат может вызвать **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 существующих 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 проведения лечения.

Следует проявлять осторожность в случае развития значительной почечной недостаточности.

Метотрексат выводится в основном почками. Его применение при наличии нарушения функции почек может привести к накоплению токсического количества препарата или даже дальнейшему повреждению почек. Высокий уровень диуреза и подщелачивание мочи до $pH > 7.0$ может снизить почечную токсичность. Во время инфузии метотрексата следует контролировать **мочеиспускание и pH мочи**. Для снижения

почечной токсичности необходимо внутривенное введение жидкости и подщелачивание мочи (рН > 7).

Если имеются данные, указывающие на **нарушение функции почек** (например, явные побочные эффекты при предшествующей терапии метотрексатом или нарушение мочеиспускания), необходимо определить клиренс креатинина. Высокодозовая терапия метотрексатом должна проводиться только в том случае, когда концентрация креатинина находится в пределах нормы. Поскольку метотрексат выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением клиренса креатинина ожидается замедленное выведение препарата, что может привести к серьезным нежелательным эффектам.

Следует руководствоваться утвержденными протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата. Если концентрация креатинина в сыворотке увеличивается, дозу метотрексата следует уменьшить. Если уровень креатинина в сыворотке выше 2 мг/дл (176.8 мкмоль/л), следует выбрать альтернативную терапию, особенно если назначены сопутствующие лекарственные средства, которые снижают выведение препарата 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 полного исчезновения симптомов.

Во время применения начальных или измененных доз, или в периоды повышенного риска увеличения концентрации метотрексата в крови (например, обезвоживание, нарушение функции почек, одновременное применение с НПВП) также может быть показан более частый мониторинг.

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 предпринять 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 у детей

Метотрексат следует применять у детей с осторожностью. Лечение следует проводить в соответствии с утвержденными протоколами терапии для детей.

Сообщалось о серьезной 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). У пациентов обычно отмечались признаки симптоматической лейкоэнцефалопатии и/или микроангиопатических кальцификатов при диагностических визуализационных исследованиях.

Люди пожилого возраста

Метотрексат следует применять крайне осторожно у пациентов пожилого возраста. Необходимо осуществлять тщательный контроль пациентов пожилого возраста на

проявления ранних признаков токсичности метотрексата. Клиническая фармакология метотрексата не была хорошо изучена у пациентов пожилого возраста.

Следует рассмотреть необходимость снижения 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 терапевтические протоколы, например, для лечения острого лимфобластного лейкоза.

Фертильность

Сообщалось, что у людей метотрексат вызывает олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею, проявлявшиеся во время терапии и в течение непродолжительного времени после ее окончания, а также влияет на сперматогенез и овогенез, и может снижать детородную функцию во время лечения. Данные эффекты обратимы после прекращения лечения.

Тератогенность – репродуктивный риск

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и пороки развития плода у человека. Следовательно, необходимо обсудить с женщинами детородного возраста возможные риски в отношении репродуктивной функции, прерывания беременности и врожденных пороков развития (см. раздел 4.6). Перед применением Метотрексата медик необходимо подтвердить отсутствие беременности.

Во время лечения, а также в течение, по меньшей мере, шести месяцев после прекращения терапии женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Рекомендации по контрацепции мужчин представлены в разделе 4.6.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Использование **оксида азота** усиливает влияние метотрексата на метаболизм фолатов, что приводит к повышенной токсичности, такой как тяжелая, непредсказуемая миелосупрессия, стоматит и спонтанная нейротоксичность при интратекальном введении. Хотя этот эффект может быть уменьшен путем введения кальция фолината, следует избегать их одновременного применения.

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

Холестирамин может увеличить внепочечное выведение метотрексата путем прерывания энтерогепатической циркуляции.

Следует проявлять осторожность при одновременном введении с метотрексатом **концентратов эритроцитов**. У пациентов, которым вводили метотрексат в течение 24 часов и которым впоследствии делали переливание крови, наблюдалась повышенная токсичность, вызванная длительными высокими концентрациями метотрексата в крови. Редко сообщалось о том, что 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 может быть нарушена препаратами

тетрагидрофолиевой кислоты. Витаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту, могут изменять реакцию на метотрексат (чрезмерная терапия «спасения»).

Пациенты, получающие сочетанную терапию метотрексатом и другими потенциально **гепатотоксическими препаратами** (например, лефлуномидом, азатиоприном, сульфасалазином, ретиноидами) или употребляющие алкоголь, должны находиться под тщательным наблюдением в связи с возможным повышенным риском гепатотоксичности.

У пациентов, получавших терапию метотрексатом, которые также получали лечение **кортикостероидами** по поводу кожного опоясывающего герпеса, в отдельных случаях развивался диссеминированный опоясывающий герпес.

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

Метотрексат увеличивает концентрацию **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 высокодозовой терапией метотрексатом, которую применяют, например, для лечения остеосаркомы. При применении некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов совместно с метотрексатом сообщалось о повышении и более длительном сохранении концентраций метотрексата в сыворотке крови, что приводило к смертельному исходу вследствие тяжелой гематологической и желудочно-кишечной токсичности. Эти лекарственные средства уменьшали канальцевую секрецию метотрексата на модели у животных и могли повышать его токсичность за счет повышения концентраций 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 средства бактериями.

Пенициллины и сульфонамиды могут уменьшать почечный клиренс метотрексата. После применения низких и высоких доз метотрексата могут возникать повышенные концентрации метотрексата в сыворотке крови с сопутствующей гематологической и желудочно-кишечной токсичностью.

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

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

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

Одновременное применение **ингибиторов протонного насоса** может привести к задержке выведения и увеличению концентрации метотрексата в сыворотке.

Пациентов, получающих сопутствующую терапию метотрексатом и ацитретином, или другими **ретиноидами**, должны находиться под тщательным наблюдением по поводу возможного увеличения риска гепатотоксичности.

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

Салицилаты, производные амидопирина, фенилбутазон, дифенилгидантоин (фенитоин), барбитураты, транквилизаторы, тетрациклины, сульфонамиды, доксорубин, пробенецид и п-аминобензойная кислота, сахароснижающие средства и диуретики **вытесняют метотрексат из связи с белком 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 низкодозового метотрексата, повышать его токсичность. Одновременное применение метотрексата с данными препаратами требует тщательного мониторинга.

В случае премедикации лекарственными средствами, вызывающими миелосупрессивные или **иммуносупрессивные эффекты** (например, цитостатиками, сульфонамидами, хлорамфениколом, дифенилгидантоином, производными амидопирина), можно наблюдать усиление токсичности со стороны костного мозга и иммуносупрессии.

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 **увеличению нефротоксических эффектов**.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/Контрацепция у женщин

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, должны применяться 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, и наличие беременности должно быть исключено с помощью соответствующих тестов, например, теста на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторять по мере необходимости (например, после любого перерыва в применении контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

Контрацепция у мужчин

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. Было показано, что метотрексат является генотоксичным в исследованиях на животных, 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). В

отношении более высоких доз недостаточно данных для оценки рисков пороков развития плода или выкидыша у женщин после воздействия на организм отца.

В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения партнера мужского пола и в течение как минимум 6 месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 6 месяцев после прекращения применения метотрексата.

Беременность

Метотрексат противопоказан во время беременности при неонкологических показаниях (см. раздел 4.3.). Если беременность наступает во время лечения метотрексатом и в период до шести месяцев после завершения лечения, пациентке необходима медицинская консультация относительно риска вредного воздействия на плод, связанного с лечением, следует провести ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных метотрексат показал репродуктивную токсичность, особенно в течение первого триместра (см. раздел 5.3). 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 от женщин, подвергавшихся во время беременности воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю), 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 ожидается более высокая частота возникновения спонтанных абортов и врожденных пороков развития, особенно, при дозировках, обычно применяемых при онкологических показаниях. При прекращении терапии до зачатия, сообщалось о нормальном течении беременности.

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.). Поэтому перед началом и во время применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Во время лечения 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 механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Частота и тяжесть нежелательных эффектов зависят от дозы и частоты применения 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 эффектов обратимы, если они распознаны на ранней стадии. В очень редких случаях серьезные побочные эффекты, упомянутые ниже, могут приводить к смертельному исходу.

При возникновении таких нежелательных реакций следует уменьшить дозировку или прервать терапию, а также принять соответствующие меры (см. раздел 4.9.). Терапию метотрексатом следует возобновлять с осторожностью, после тщательной оценки необходимости лечения и 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 применения метотрексата.

Мукозит обычно появляется через 3 - 7 дней после начала применения метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения - на несколько дней позже. У пациентов с нормальными механизмами выведения миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14 - 28 дней.

Наиболее распространенными нежелательными эффектами являются язвенный стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, анорексия и дискомфорт в области живота. Может развиваться 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 ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10\ 000$); 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 лишай

Нечасто: оппортунистические инфекции (иногда со смертельным 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 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, головокружение, когнитивная дисфункция

Редко: парез, дизартрия, афазия, миелопатия

Очень редко: необычные ощущения в области черепа, миастения, парестезия, острый асептический менингит

Неизвестно: отек головного мозга (после интратекального введения)

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, перикардальный выпот, перикардальная тампонада, внезапная смерть

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: васкулит

Редко: тромбоэмболические осложнения (например, тромбоз вен, 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: легочный фиброз, 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, легочное альвеолярное кровотечение (сообщалось для метотрексата, применяемого при ревматологических и связанных показаниях)

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: гематомезис

Неизвестно: токсический мегаколон (при возникновении стоматита или диареи терапия метотрексатом должна быть прекращена из-за опасности геморрагического энтерита, 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 альбуминов в сыворотке, жировая инфильтрация печени

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 эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), крапивница, фоточувствительность, пигментные изменения, нарушение заживления ран

Редко: акне, экхимозы, мультиформная эритема, нодулез, гиперпигментация ногтей, онихолиз, увеличение ревматических узелков

Очень редко: острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазия

Неизвестно: эксфолиативный дерматит, некроз кожи, петехии (При сопутствующей УФ-терапии могут ухудшаться псориазные поражения. Радиационный дерматит и солнечные ожоги могут возобновляться при применении метотрексата.)

Нарушения со стороны скелетно-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 интратекального введения

После интратекального введения метотрексата может наблюдаться токсичность в отношении центральной нервной системы, которая может проявляться как:

- острый химический арахноидит (воспаление паутинной оболочки), проявляющийся такими симптомами, как головная боль, боль в спине, ригидность затылочных мышц и лихорадка;
- подострая миелопатия, характеризующаяся такими симптомами, как парапарез/параплегия (ассоциированная с поражением одного или нескольких спинальных нервных корешков);
- хроническая лейкоэнцефалопатия, проявляющаяся такими симптомами, как спутанность сознания, раздражительность, сонливость, атаксия, деменция, судороги, увеличение желудочков, тремор, тошнота, рвота, лихорадка, спастичность и кома.

Состояние может прогрессировать или даже приводить к смертельному исходу.

Интратекальное введение также было ассоциировано с синдромом лизиса опухоли и синдромом Гийена-Барре.

Имеются данные, что совместное применение краниальной лучевой терапии и интратекальное введение метотрексата увеличивает частоту возникновения лейкоэнцефалопатии. При интратекальном введении метотрексата следует контролировать признаки нейротоксичности (менингеальное раздражение, временный или постоянный парез, энцефалопатия). Интратекальное или внутривенное введение метотрексата может также приводить к острому энцефалиту и острой энцефалопатии со смертельным исходом. Имеются сообщения о церебральной грыже у пациентов с перивентрикулярной лимфомой центральной нервной системы, которую лечили метотрексатом интратекально.

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 лекарственных средств с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» <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 гемопоэтическую 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 со смертельным исходом после передозировки. В этих случаях также сообщалось о таких явлениях, как сепсис или септический шок, почечная недостаточность и апластическая анемия.

Симптомами интратекальной передозировки, в основном, являются симптомы со стороны центральной нервной системы, включающие головную боль, тошноту и рвоту, припадки или судороги и острую токсическую энцефалопатию. В некоторых случаях о каких-либо симптомах не сообщалось. Имеются сообщения о летальных случаях после передозировки метотрексата. В этих случаях также сообщалось о вклинении структур головного мозга, связанном с повышенным внутричерепным давлением, и острой токсической энцефалопатии.

Лечение: антидот кальция фолинат показан для профилактики и лечения токсических эффектов метотрексата.

а) профилактика:

Дозы метотрексата, равные или превышающие 100 мг/м² площади поверхности тела, должны сопровождаться применением кальция фолината. Для определения дозировок, способа и последовательности введения препаратов следует руководствоваться утвержденными протоколами терапии.

б) терапия:

Схемы дозирования кальция фолината варьируют в зависимости от введенной дозы метотрексата и концентраций метотрексата в сыворотке крови. Для определения

дозировок, способа и последовательности введения препаратов следует руководствоваться утвержденными протоколами терапии.

По мере увеличения временного интервала между введением метотрексата и началом применения кальция фолината, эффективность последнего в отношении противодействия токсичности снижается. Следует осуществлять мониторинг концентрации метотрексата в сыворотке крови для определения оптимальной дозы и продолжительности лечения кальция фолинатом.

В случаях значительной передозировки метотрексата может потребоваться гидратация и щелочной диурез с тем, чтобы предотвратить преципитацию метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах.

Если интоксикация является следствием задержки выведения (концентрация метотрексата в сыворотке!) по причине почечной недостаточности, может потребоваться гемодиализ или гемоперфузия. Показано, что ни гемодиализ, ни перитонеальный диализ не улучшают выведение метотрексата. Сообщалось об эффективном выведении метотрексата с применением острого прерывистого гемодиализа с использованием диализатора с высоким потоком.

Случайная интратекальная передозировка может потребовать интенсивной системной поддержки, такой как высокодозовое, системное **неинтратекальное** введение кальция фолината, щелочной диурез, быстрый дренаж спинномозговой жидкости и вентрикулярно-люмбарная перфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Фолиевой кислоты аналоги. Метотрексат.

Код АТХ L01BA01

Метотрексат является антиметаболитическим противоопухолевым средством, 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, лекарственное средство обладает иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Метотрексат характеризуется полной системной доступностью после внутривенного, внутримышечного или интратекального введения. Максимальные концентрации в сыворотке 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. Высокодозовые схемы инфузии с введением доз 1500 мг/м² и более приводят к максимальным концентрациям 1 – 10x10⁻⁴ М.

Распределение

Лекарственное средство активно проникает через клеточные мембраны и связывается в виде полиглутаматных конъюгатов. Широко распределяется в тканях организма с наиболее высокими концентрациями в почках, желчном пузыре, селезенке, печени, коже, толстом и тонком кишечнике. Может задерживаться в организме в течение нескольких месяцев, особенно в печени. Поскольку лекарственное средство 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 % от массы тела), а объем распределения в равновесном состоянии составляет приблизительно от 0.4 до 0.8 л/кг, что соответствует 40 - 80 % массы тела. У пациентов с выраженным нейрорлейкозом отношение концентрации в спинномозговой жидкости к концентрации в плазме крови увеличивалось примерно в 10 раз. После интратекального введения доз, рассчитанных в зависимости от возраста, наблюдались максимальные концентрации в ликворе 100 мкмоль/л.

Метаболизм

Лекарственное средство подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму до 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 сыворотки описан как трехфазный, период терминального полувыведения находится в пределах 3 - 10 часов для пациентов, получавших метотрексат для лечения ревматоидного артрита, псориаза, или пациентов, которым была назначена противоопухолевая терапия низкими дозами метотрексата. У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, период полувыведения составляет от 8 до 15 часов.

У детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших метотрексат (6.3 - 30 мг/м² площади поверхности тела), конечный период полувыведения составлял от 0.7 до 5.8 часа.

Выведение

Лекарственное средство выводится в первую очередь через почки путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После внутривенного введения в течение 24 часов около с мочой выводится 80 - 90 % метотрексата в виде неизмененного активного вещества. Выделение с желчью ограничено примерно 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 средства 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, плевральным выпотом или другими типами патологического накопления жидкости (например, с асцитом).

Около 50 % лекарственного средства связывается с белками сыворотки крови, лабораторные исследования показывают, что лекарственное средство 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. Лекарственное средство не достигает терапевтических концентраций в спинномозговой жидкости после парентерального введения низких доз. Высокие концентрации метотрексата в спинномозговой жидкости могут быть достигнуты после интратекального введения. После введения чрезвычайно высоких доз (от 15000 до 30000 мг/м²) могут быть достигнуты концентрации метотрексата в спинномозговой жидкости, соответствующие концентрациям в спинномозговой жидкости после интратекального введения метотрексата. После интратекального введения отмечается значительное проникновение в системный кровоток. Интратекальное введение связано с замедленным выведением метотрексата из организма из-за медленного высвобождения из спинномозговой жидкости (период терминального полувыведения 52 - 78 часов).

5.3. Данные доклинической безопасности

Тератогенные эффекты 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*. Предполагается мутагенный эффект также у человека.

Долгосрочные исследования на крысах, мышах и хомяках не показали признаков опухолеобразующего потенциала метотрексата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид, 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. Лекарственное средство не совместимо с сильными окислителями и сильными кислотами. Ввиду отсутствия исследований совместимости не следует смешивать данное лекарственное средство с другими препаратами.

6.3. Срок хранения

2 года

Разведенный инфузионный раствор необходимо использовать немедленно. Если разведенный препарат не используется незамедлительно, срок хранения не должен превышать 24 часа при температуре 2-8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 2 мл (50 мг), 20 мл (500 мг) препарата помещают в бесцветный стеклянный флакон (Тип I, ЕФ), закупоренный хлорбутилрезиновой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком flip-off.

На флакон с 2 мл (50 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.

Только обученный персонал должен обращаться и вводить препарат; смешивание растворов должно проводиться в специально отведенных местах, оборудованных средствами для защиты персонала и окружающей среды (например, в безопасных кабинетах); следует надевать защитную одежду (в том числе перчатки, средства защиты глаз и маски при необходимости).

Препарат предназначен только для однократного применения. Любое количество неиспользованного раствора следует утилизировать сразу же после первого введения. 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 средств, рекомендуется утилизировать такие материалы, как загрязненное пациентом постельное белье, как опасные отходы). Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями путем сжигания. Например, также можно использовать методы химического уничтожения (окисление с помощью перманганата калия и серной кислоты или водно-щелочного раствора перманганата калия или гипохлорита натрия).

Должны быть предусмотрены соответствующие процедуры при случайной контаминации из-за разлива; следует регистрировать и контролировать воздействие противоопухолевых средств на персонал.

Если цитотоксическое лекарственное средство попало на кожу, его следует немедленно смыть большим количеством проточной воды в течение, как минимум, десяти минут.

Если цитотоксический материал 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 противоопухолевыми средствами.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
+49 4103 8006 411/+49 4103 8006 418

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55

Телефон, факс: +7 727 396 20 37, эл. адрес: info_kaz@medac.de

8. Номер регистрационного удостоверения

РК-ЛС-5№024713 (20 мл), РК-ЛС-5№024712 (2 мл)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04.09.2020

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>