МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МЕТОТРЕКСАТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Метотрексат

Международное непатентованное наименование (МНН): метотрексат (Methotrexate)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав на один флакон/бутылку:

действующее вещество: метотрексат (в виде метотрексата динатрия – 1096,78 мг) – 1000 мг

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

Описание восстановленного раствора: прозрачная жидкость от желтого или оранжевого до коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антиметаболит.

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевый, цитостатический препарат группы антиметаболитов-аналогов фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных).

Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз (в S-фазе). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Наряду с противоопухолевым обладает иммуносупрессивным действием.

Фармакокинетика

После в/в введения быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. Первоначальный объем распределения – 0,18 л/кг (18% массы тела), равновесный объем распределения составляет 0,4-0,8 л/кг (40-80% массы тела). Связь с белками плазмы составляет около 50%.

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

При приеме в терапевтических дозах независимо от пути введения практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (после интратекального введения в ликворе достигаются высокие концентрации). Секретируется в грудное молоко, проходит через плаценту (оказывает тератогенное действие на плод).

Метаболизируется преимущественно в клетках печени с образованием полиглутаматов (ингибиторы ДГФ и тимидилатсинтетазы), которые могут конвертироваться в метотрексат под действием гидролаз. Незначительное количество полиглутаминированных производных удерживается в тканях длительное время. Время удерживания и продолжительность действия этих активных метаболитов зависит от типа клеток, ткани и вида опухоли. Незначительно метаболизируется (при введении обычных доз) до 7-гидроксиметотрексата (растворимость в воде в 3-5 раз ниже, чем у метотрексата). Кумуляция этого метаболита происходит при введении высоких доз метотрексата, назначаемых для лечения остеосаркомы.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у больных, получающих менее 30 мг/м^2 препарата, в начальной фазе составляет 2-4 часа. Конечный период полувыведении носит дозозависимый характер и составляет 3-10 ч при введении низких (менее 30 мг/м^2) и 8-15 ч – высоких доз метотрексата (80 мг/м^2 и более). Период полувыведения у больных с выраженным асцитом или выпотом в плевральную полость может увеличиться в 4 раза. Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч, с желчью выводится менее 10%. Клиренс метотрексата варьирует широко, снижается при высоких дозах.

При повторном введении накапливается в тканях в виде метаболитов. При хронической почечной недостаточности выведение препарата значительно замедлено.

Показания к применению

- Острые лейкозы (особенно лимфомбластный и миелобластный), неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому, остеогенная саркома и саркома мягких тканей.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и кормление грудью.
- Нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия.
- Тяжелая почечная (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или печеночная (при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 μкмоль/л) недостаточность.
- Алкоголизм, алкогольная болезнь печени, другие хронические заболевания печени.
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе.

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

- Тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции.
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами.
- Одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой.

С осторожностью

Применяют при наличии у пациентов нарушения функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, сахарного диабета, ожирения и предшествующей терапии гепатотоксическими препаратами, дегидратации, асцита, угнетения костномозгового кроветворения, плеврального или перитонеального выпота, паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы – риск развития тяжелого генерализованного заболевания (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больными) – простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь; амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); подагры (в т.ч. в анамнезе) или уратного нефроуролитиаза (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаления слизистой оболочки полости рта, рвоты, диареи, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, язвенного колита, обструктивных заболеваний желудочно-кишечного тракта, предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (pH мочи менее 7), у детей и пожилых пациентов.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Противопоказано при беременности (может вызвать гибель плода или стать причиной врожденных уродств). Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и в течение 6 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность метотрексата, особенно в первый триместр. Метотрексат обладает тератогенным действием у людей. Сообщалось о гибели плода и/или врожденных аномалиях. Воздействие на ограниченное число беременных женщин (42) привело к увеличению частоты (1:14) пороков развития (черепа, конечностей и сердечно-сосудистой системы). Беременность протекала нормально при прекращении терапии до зачатия. Перед началом лечения пациентки должны быть тщательно обследованы для исключения беременности. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 последующих месяцев следует применять надежные методы контрацепции. В случае наступления беременности в этот период необходимо провести консультацию о риске вредного воздействия на ребенка, связанном с лечением.

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

Так как метотрексат может проявлять генотоксичность, перед началом лечения планирующим беременность женщинам по возможности рекомендуется проконсультироваться в генетическом консультационном центре, а мужчинам следует рекомендовать консервацию спермы.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может вызывать токсичность у грудных детей, лечение противопоказано в период лактации. Если введение препарата является необходимым в этот период, грудное вскармливание должно быть остановлено до начала лечения.

Фертильность

Исследования на животных выявили действие метотрексата на фертильность.

Способ применения и дозы

Метотрексат входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем, при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Препарат Метотрексат может вводиться внутривенно струйно и внутривенно инфузионно. Дозы выше 100 мг/м^2 вводят только внутривенно инфузионно с последующим введением кальция фолината.

Применяют следующие режимы дозирования для взрослых и детей (представленные схемы лечения приводятся исключительно в качестве примеров):

Лейкозы и лимфомы:

200-500 мг/м^2 путем внутривенной инфузии 1 раз в 2-4 недели.

Высокодозная терапия острого лейкоза, неходжкинских лимфом остеогенной саркомы и саркомы мягких тканей:

1-12 г/м^2 в виде 3-24 часовой внутривенной инфузии каждые 1-3 недели с обязательным последующим введением кальция фолината, которое обычно начинают через 24 ч после начала инфузии метотрексата и вводят каждые 6 часов в дозе 3-40 мг/м^2 (обычно 15 мг/м^2) и выше в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови в течение 48-72 ч (см. инструкцию применению кальция фолината).

Пациенты с нарушением функции почек:

При применении препарата Метотрексата у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется коррекция дозы. При клиренсе креатинина более 60 мл/мин нет необходимости коррекции дозы; при клиренсе креатинина в диапазоне 30-60 мл/мин рекомендуемую дозу препарата следует снизить на 50 %; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано.

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818

Пациенты с нарушением функции печени:

Препарат Метотрексат следует применять с осторожностью или не применять вообще, особенно у пациентов с текущими или перенесенными заболеваниями печени, в частности возникшими в результате употребления этанола. При концентрации билирубина в плазме крови более 5 мг/100 мл (85,5 μмоль/л) применение препарата противопоказано.

Пациенты пожилого возраста:

В связи с возможным возрастным снижением функции печени и почеки низким резервом фолиевой кислоты у пожилых пациентов препарат Метотрексат рекомендуется применять в более низких дозах.

Приготовление раствора

Содержимое флакона или бутылки с лиофилизатом восстанавливают в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Концентрация метотрексата после восстановления составляет 100 мг/мл.

Перед введением полученный концентрат следует разбавить стандартным инфузионным раствором (0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором глюкозы) в зависимости от режима и продолжительности инфузии. Главным образом используют 1-2 % концентрацию метотрексата.

Для получения 2 % раствора полученный после восстановления лиофилизата концентрат следует разбавить 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида в соотношении 1:4 (до концентрации 20 мг/мл); для получения 1 % раствора – в соотношении 1:9 (до концентрации 10 мг/мл).

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто: опоясывающий герпес;

нечасто: оппортунистические инфекции, включая пневмонию (в том числе фатальные);

редко: сепсис (в том числе, очень редко – со смертельным исходом);

очень редко: нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, гепатит и диссеминированные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, инфекции, вызванные цитомегаловирусом (включая пневмонию);

частота неизвестна: реактивация вируса гепатита В, гепатита С.

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

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

нечасто: лимфома;

очень редко: синдром лизиса опухоли.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы

очень часто: лейкопения, тромбоцитопения;

часто: анемия, панцитопения, агранулоцитоз;

редко: мегалобластная анемия;

очень редко: апластическая анемия, лимфаденопатия и лимфопролиферативные заболевания, эозинофилия, нейтропения, тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: аллергические реакции, анафилактический шок, аллергический васкулит, повышение температуры тела, иммуносупрессия;

очень редко: гипогаммаглобулинемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: сахарный диабет.

Нарушения психики

нечасто: депрессия;

редко: транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия;

нечасто: судороги, развитие гемипареза, вертиго (головокружение), спутанность сознания, энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия (в том числе летальные случаи);

редко: парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию;

очень редко: неприятные ощущения в области головы, миастения, боль в конечностях, извращение вкуса (маталлический привкус во рту), острый асептический менингит с явлениями менингизма (паралич, рвота), бессонница;

Нарушения со стороны органа зрения

редко: нарушения зрения (затуманенность зрения, в том числе тяжелые нарушения зрения неясной этиологии);

очень редко: периорбитальный отек, блефарит, слезотечение, фотофобия, конъюктивит, преходящая слепота, потеря зрения.

Нарушения со стороны сердца

редко: артериальная гипотензия (снижение артериального давления);

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

очень редко: перикардит, выпот в полость перикарда (включая тампонаду сердца).

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: васкулит;

редко: тромбоэмболические осложнения (включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбоэмболию легочной артерии).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе фатальный, вне зависимости от дозы и длительности терапии метотрексатом). Симптомы, свидетельствующие о потенциально серьезном повреждении легких при интерстициальном пневмоните: сухой, непродуктивный кашель, одышка, прогрессирующая до одышки в покое, боль в груди, повышение температуры тела. При возникновении данных симптомов лечение метотрексатом должно быть немедленно прекращено, также следует исключить инфекции нижних дыхательных путей.

нечасто: фиброз легких, выпот в плевральную полость;

редко: фарингит, апноэ, носовое кровотечение;

очень редко: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождающиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах), пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, острый отек легких;

частота неизвестна: паралич дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: стоматит, боль в области живота, потеря аппетита, тошнота и рвота (особенно в первые 24-48 ч после начала лечения), диспепсия;

часто: диарея;

нечасто: изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечение из ЖКТ, панкреатит;

редко: энтерит, гингивит, мелена, синдром мальабсорбции;

очень редко: гематемезис (кровавая рвота), токсический мегаколон;

частота неизвестна: неинфекционный перитонит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови;

часто: развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия;

редко: острый гепатит и другие проявления гепатотоксичности;

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004970-070818
СОГЛАСОВАНО

очень редко: обострение хронического гепатита, острая дистрофия печени (в т.ч. на фоне острого герпетического гепатита), острая печеночная недостаточность, некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: экзантема, эритематозная сыпь, зуд кожных покровов;

нечасто: алопеция, мультиформная эритема (в том числе злокачественная экссудативная эритема [синдром Стивенса-Джонсона]), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), герпетиформные высыпания на коже, фоточувствительность, крапивница, усиление пигментации кожи, замедление заживления ран;

редко: акне, изъязвления кожи, экхимозы, появление на коже узелков, болезненных эрозий, псориатических бляшек, пигментация ногтей, онихолиз, увеличение размеров ревматоидных узелков;

очень редко: фурункулез, телеангиоэктазия, острая паронихия, гидраденит;

частота неизвестна: некроз кожи (в месте введения).

На фоне терапии метотрексатом возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков вследствие воздействия ультрафиолетового излучения.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз;

редко: маршевый (усталостный) перелом;

Со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: снижение клиренса креатинина;

нечасто: тяжелая нефропатия, почечная недостаточность, цистит с изъязвлением слизистой оболочки мочевого пузыря, дизурия (расстройства мочеиспускания), олигурия, анурия;

редко: гиперурикемия, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови;

очень редко: азотемия, гематурия, протеинурия.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния

нечасто: аномалии развития плода;

редко: преждевременное прерывание беременности;

очень редко: гибель плода.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

нечасто: вагинит и изъязвление слизистой оболочки влагалища;

редко: нарушения менструального цикла;

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979 - 070818
СОГЛАСОВАНО

очень редко: нарушения сперматогенеза или созревания яйцеклетки, импотенция, бесплодие, потеря либидо, преходящая олигоспермия, патологические влагалищные выделения, нарушения менструального цикла, гинекомастия.

Передозировка

Симптомы: главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение: специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.

При случайной передозировке не позже чем через час после введения метотрексата вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10^{-7} ммоль/л.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи (pH более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых («high-flux») диализаторов.

Особые указания

Препарат Метотрексат может быть назначен исключительно онкологом, имеющим опыт проведения антинеопластической химиотерапии. Принимая во внимание риск развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах безопасности.

При выявлении у пациента значимого количества жидкости в плевральных полостях или асцита следует эвакуировать жидкость путем дренирования перед началом терапии метотрексатом либо отказаться от применения метотрексата.

Появление симптомов токсического поражения пищеварительной системы, наиболее ранним из которых является стоматит, требует временного прекращения терапии метотрексатом в виду высокого риска развития геморрагического энтерита и перфорации кишечника с летальным исходом в случае продолжения терапии.

В процессе лечения метотрексатом пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. Учитывая риск тяжелых или даже фатальных токсических реакций, пациенты должны быть подробно проинформированы о возможных осложнениях и рекомендуемых мерах предосторожности.

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004070-070816
СОГЛАСОВАНО

Перед началом лечения препаратом Метотрексат или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» ферментов, концентрацию билирубина, альбумина сыворотки крови, а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки и функциональные почечные тесты. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и гепатита.

В процессе лечения метотрексатом (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:

1. Обследование ротовой полости и горла для выявления изменения слизистых оболочек.

2. Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение системы кроветворения. В случае значительного снижения количества лейкоцитов и тромбоцитов лечение метотрексатом немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующей терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

3. Функциональные печеночные пробы. Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение препаратом Метотрексат не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае любых отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. Обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по решению врача может быть возобновлено. Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения препаратом не следует без явной необходимости назначать другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление алкоголя (этанола). Особенно внимательно следует контролировать активность «печеночных» ферментов у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности, лефлуномидом).

4. Функциональные почечные пробы и исследование мочи. Поскольку метотрексат экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в крови, следствием чего могут быть тяжелые побочные реакции. Необходимо тщательно контролировать

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ

состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, пожилых пациентов). Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности нестероидными противовоспалительными препаратами) или на систему кроветворения. Дегидратация также может потенцировать токсическое действие метотрексата.

5. Исследование дыхательной системы. Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать исследование функции легких. Легочные заболевания требуют быстрой диагностики и отмены метотрексата. Появление в период лечения метотрексатом соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В таких случаях метотрексат отменяют и тщательно обследуют пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, у типичного пациента с легочным заболеванием, вызванным применением метотрексата, наблюдается повышение температуры тела, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При дифференциальной диагностике следует исключать инфекционные заболевания. Поражение легких может наблюдаться при лечении метотрексатом в любых дозах.

6. Поскольку метотрексат оказывает воздействие на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными, хроническими инфекциями (такими, как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) ввиду их возможной активации. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Рекомендуется прерывать лечение метотрексатом за одну неделю до хирургических вмешательств и возобновлять через одну или две недели после операции.

При повышении температуры тела (более 38 °С) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Метотрексат может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают терапию цитотоксическими препаратами.

До начала лечения препаратом Метотрексат необходимо исключить беременность. Метотрексат обладаетэмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия метотрексатом сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

снижению фертильности. После отмены терапии метотрексатом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии метотрексатом и на протяжении шести месяцев после ее завершения пациентам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии метотрексата на репродуктивность и развитие.

При терапии высокими дозами возможно выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения pH 6,5-7,0 посредством перорального или внутривенного введения натрия бикарбоната (5 таблеток по 625 мг каждые 3 ч) или ацетазоламида (500 мг перорально четыре раза в сутки).

Препарат Метотрексат не содержит консервантов, поэтому допускается только однократный отбор препарата из контейнера, а неиспользованные растворы должны быть утилизированы.

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

При манипуляциях с растворами метотрексата необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом. Следует принимать меры для предотвращения попадания растворов метотрексата на кожу и слизистые оболочки. Если препарат все же попал на кожу или слизистые оболочки, пораженный участок немедленно промывают большим количеством воды.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *этанола* и сопутствующего применения других *гепатотоксичных* препаратов (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). При комбинированной терапии метотрексатом и *лефлуномидом* возрастает частота развития панцитопении и гепатотоксичных эффектов.

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и ЖКТ.

Пробенецид, слабые органические кислоты (например, петлевые диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять элиминацию метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться гематологическая токсичность.

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

Риск токсических эффектов метотрексата повышается в случае комбинированного применения с *нестероидными противовоспалительными препаратами* или салицилатами, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения следует контролировать периферическую картину крови (подсчет форменных элементов крови) и функцию почек.

При сопутствующей терапии препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *сульфаниламидами, триметопримом / сульфаметоксазолом, хлорамфениколом, пириметамином*), следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических нарушений. Описано развитие панцитопении при использовании метотрексата в сочетании с *котримоксазолом* или *пириметамином*. При сопутствующей терапии *препаратами, вызывающими дефицит фолатов* (например, *триметопримом / сульфаметоксазолом*), токсическое действие метотрексата может усиливаться.

Одновременное применение *непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов (колестирамин)* усиливает токсичность метотрексата.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в крови, поэтому при лечении пациентов с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы *противоподагрических средств (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон)*; применение *урикозурических противоподагрических лекарственных средств* может увеличивать риск развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты на фоне лечения метотрексатом (при необходимости одновременного применения предпочтительно применять аллопуринол).

При комбинированном применении *противоревматических препаратов* (например, *соли золота, пеницилламины, гидроксихлорохины, азатиоприны, циклоспорины*) и метотрексата токсическое действие последнего не усиливается. В случае одновременного применения *сульфасалазина* и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.

При сочетанном применении метотрексата и *ингибиторов протонной помпы* (например, *омепразола или пантопразола*) почечная элиминация метотрексата может задерживаться, а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексата, что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора.

В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления *напитков, содержащих кофеин и теофиллин* (кофе, сладкие напитки, содержащих кофеин, черный чай). Метотрексат снижает клиренс теофиллина.

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979 - 070818
СОГЛАСОВАНО

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и *флуклоксациллином* и *противоэпилептическими препаратами* (снижается концентрация метотрексата в крови), *фторурацилом* (увеличивается период полувыведения фторурацила).

В случае сочетанного применения с другими *цитостатиками* клиренс метотрексата может снижаться.

Лекарственные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты (в том числе поливитамины) могут снижать эффективность терапии препаратом (одновременно уменьшая токсическое действие метотрексата).

Вследствие конкурентного связывания с белками плазмы крови при одновременном применении метотрексата токсичность метотрексата может быть увеличена на фоне применения *дериватов амидопирина, парааминобензойной кислоты, барбитуратов, доксорубицина, пероральных контрацептивов, фенилбутазона, фенитоина, пробенецида, салицилатов, сульфаниламидов, тетрациклинов и транквилизаторов*.

У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с *ПУВА-терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение)* был выявлен рак кожи.

Сочетание с *лучевой терапией* может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном применении с *живой вакциной* могут развиться тяжелые антигенные реакции.

Аспарагиназа снижает выраженность противоопухолевого действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток.

Проведение анестезии с использованием *динитрогена* оксида может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита.

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Одновременное применение меркаптопурина и метотрексата увеличивает плазменную концентрацию и биодоступность первого, вероятно, вследствие ингибирования его метаболизма. При совместной терапии может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина.

Неомицин для приема внутрь может снижать абсорбцию метотрексата для приема внутрь.

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

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов *(сульфаниламиды, триметоприм / сульфаметоксазол)* в организме или снижать тубулярную секрецию *(ципрофлоксацин, параминобензойная кислота, нестероидные противовоспалительные препараты,*

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, слабые органические кислоты) могут усиливать миелосупрессивное действие метотрексата.

Совместное применение метотрексата и *глюкокортикостероидов* может провоцировать развитие диссеминированной герпетической инфекции, развитие постгерпетической невралгии.

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

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Учитывая возможность появления таких побочных реакций, как головокружение, спутанность сознания и сонливость, при применении метотрексата рекомендовано воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг. По 1000 мг метотрексата во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл или в бутылки стеклянные для крови, инфузионных и трансфузионных препаратов номинальной вместимостью 50 мл. Каждый флакон/бутылку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку. Упаковка для стационаров: 15 флаконов или 20 бутылок с равным количеством инструкциий по применению в коробку картонную.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220-37-16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

108129

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004979-070818
СОГЛАСОВАНО

Производитель

РУП «Белмедпрепараты»

Адрес места производства:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

Заместитель генерального директора по качеству М.В. Бесполова

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
000000000012
ФГБУ НЦЭСМП

108129