МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат-Тева

МИНЗДРАВ РОССИИ
211122
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Метотрексат-Тева

Международное непатентованное или группировочное наименование: метотрексат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав

1 мл содержит: *действующее вещество* метотрексат (100%) 2,5 мг/25,0 мг; *вспомогательные вещества*: натрия хлорид 8,50 мг/6,0 мг, натрия гидроксид 0,44 мг/ 4,4 мг, натрия гидроксида раствор 1 М сколько потребуется, хлористоводородной кислоты раствор 1 М сколько потребуется, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов-аналогов фолиевой кислоты, обладающее иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. 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 фазу синтеза). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Когда клеточная пролиферация злокачественных тканей больше, чем в большинстве нормальных тканей, метотрексат может привести к нарушению роста злокачественных образований без необратимого ущерба для нормальной ткани.

Механизм действия при ревматоидном артрите связан с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием препарата и обусловлен индукцией апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов,

синовиоцитов), ингибицией синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли альфа), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и подавлением активности металлопротеиназ.

У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность), однако имеется ограниченное количество исследований при длительном применении метотрексата (в отношении способности поддерживать ремиссию при ревматоидном артрите).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов в псориатических бляшках по сравнению с нормальной пролиферацией кожных клеток. Это различие в пролиферации клеток является основой для использования метотрексата для лечения псориаза.

Фармакокинетика

При внутримышечном введении максимальная концентрация метотрексата в плазме крови достигается в течение 30-60 мин. Для лейкемических больных характерна широкая межиндивидуальная вариабельность в пределах от 1 до 3 часов. Относительная биодоступность у пациентов с ревматоидным артритом сопоставима после внутримышечной или подкожной инъекции при применении одинаковых доз препарата. Системная абсорбция метотрексата после введения под кожу живота и бедра одинакова.

После внутривенного введения первичное распределение составляет 0,18 л/ кг (18 % от массы тела). Распределение дозы насыщения - около 0,4-0,8 л/кг (40 % - 80 % от массы тела).

Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминами. Возможно конкурентное вытеснение при одновременном применении с сульфонамидами, салицилатами, тетрациклинами, хлорамфениколами, фенитоином.

Метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в терапевтических дозах. Высокая концентрация метотрексата в центральной нервной системе может быть достигнута при интратекальном введении.

Метотрексат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Небольшое количество полиглютамат метотрексата может оставаться в тканях в течение длительного периода времени. Сохранение и пролонгирование действия активных метаболитов препарата различаются в зависимости от типа клеток, тканей и опухолей.

Средние значения периода полувыведения при применении метотрексата в дозе менее 30 мг/м^2 составляют 6-7 ч. У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, период

полувыведения составляет от 8 до 17 ч. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения метотрексата могут быть значительно удлинены.

От 80 до 90 % принятой дозы выводится в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч. С желчью выводится не более 10 % или менее от введенной дозы с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Нарушение функции почек, выраженный асцит или транссудат, а также одновременное применение препаратов, таких как слабые органические кислоты, которые также подвергаются канальцевой секреции, могут значительно увеличить концентрацию метотрексата в сыворотке крови. В соответствии с распределением метотрексат кумулирует в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов и может задерживаться в указанных органах в течение нескольких недель или месяцев.

У детей метотрексат обычно полностью всасывается после парентерального введения. После внутримышечного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30-60 минут.

У детей, получавших метотрексат для лечения острого лимфолейкоза (от 6,3 до 30 мг/м^2) или ювенильного идиопатического артрита (от 3,75 до 26,2 мг/м^2) конечный период полувыведения составлял от 0,7 до 5,8 часа и 0,9 до 2,3 часа, соответственно.

Показания к применению

- трофобластические опухоли;
- острые лейкозы (лимфобластный и миелобластный варианты);
- нейролейкемии;
- неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркомы;
- рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома;
- остеогенная саркома и саркома мягких тканей;
- грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии);
- тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии);
- ювенильный хронический артрит.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата;

• тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); при применении метотрексата в низких дозах (<100 мг/м^2 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»);

• нарушение функции почек средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) при применении метотрексата в высоких дозах (>100 мг/м^2 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»);

• тяжелые нарушения функции печени (концентрация билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л));

• злоупотребление алкоголем;

• нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);

• нарушения со стороны системы кроветворения после лучевой терапии и химиотерапии;

• иммунодефицит;

• тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;

• сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;

• язвы ротовой полости, стоматит, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;

• беременность;

• период грудного вскармливания;

• одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой.

С осторожностью

С осторожностью применяют при наличии у пациентов нарушения функции печени и почек, 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 больным) - простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь; амебиаз; стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); подагра (в т.ч. в анамнезе) или уратный нефролитиаз (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаления слизистой оболочки полости рта, рвота, диарея, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, обструктивные заболевания желудочно-кишечного

тракта, предшествующая химио- или лучевая терапия, астения, ацидурия (*pH* мочи менее 7), у детей и пожилых пациентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Метотрексат не следует применять во время беременности, поскольку имеются данные о повышенном риске внутриутробной гибели плода, эмбриотоксичности, невынашивании беременности и тератогенных эффектах (черепно-лицевые, сердечно-сосудистые пороки развития и врожденные аномалии развития конечностей) у людей.

Метотрексат является мощным тератогенным веществом для человека и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных абортов, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

- Спонтанные аборты были описаны у 42,5 % беременных женщин, получавших метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с сообщенной частотой в 22,5 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые принимали другие препараты.
- Тяжелые пороки развития были отмечены в 6,6 % случаев рождения живых детей у женщин, получавших во время беременности метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с частотой около 4 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые получали другие препараты.

Имеется недостаточно данных о воздействии метотрексата во время беременности в дозах выше 30 мг/нед, однако вероятна более высокая частота спонтанных абортов и врожденных пороков развития.

Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности.

Поэтому у женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность. Во время лечения следует повторять тесты на беременность по клинической необходимости, например, после значительных перерывов в применении контрацепции.

Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения.

Женщинам нельзя допускать беременности во время применения метотрексата, и пациентам с детородным потенциалом (мужского и женского пола) следует использовать

эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения лечения.

Женщинам, получающим онкологическую химиотерапию, следует рекомендовать планировать беременность минимум через 1-2 года после прекращения лечения.

Если все же беременность наступила во время этого периода или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинское консультирование о риске и вредных для ребенка эффектах, связанных с применением препарата.

Следует провести дополнительное ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксический эффект, парам, желающим иметь ребенка, следует рекомендовать обратиться в центр генетического консультирования и получить информацию о риске влияния на репродуктивное здоровье еще до начала лечения.

Грудное вскармливание

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на детей, грудное вскармливание запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может привести к снижению фертильности. Сообщалось о развитии олигоспермии, менструальной дисфункции и аменореи у пациентов, принимавших метотрексат. Эти эффекты, по-видимому, должны быть обратимыми при отмене терапии. Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое влияние, всем планирующим забеременеть женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения.

Нет данных, накапливается ли метотрексат в сперме. Метотрексат проявил генотоксический эффект в исследованиях на мужских особях животных, поэтому генотоксический эффект на клетки спермы у людей нельзя исключать. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода в случае лечения пациентов мужского пола низкими дозами метотрексата (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития у плода и невынашивания беременности.

Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение 6 месяцев после него не следует планировать зачатие, а до начала терапии следует обратиться за консультацией о возможности консервации спермы. Мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения или в течение 6 месяцев после отмены метотрексата.

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.

Метотрексат для инъекций может вводиться внутримышечно, внутривенно, внутриартериально или интратекально. Дозы препарата свыше 100 мг/м^2 вводят только внутривенно капельно! Раствор предварительно разбавляют 5 % раствором декстрозы. При применении высоких доз препарата (выше 100 мг/м^2) обязательно последующее введение кальция фолината. В случае интратекального применения метотрексата максимальная концентрация препарата не должна превышать 5 мг/мл. Следует избегать контакта кожи и слизистых с метотрексатом. В случае загрязнения пораженные участки следует немедленно промыть большим количеством воды. Флаконы предназначены только для одноразового применения! Метотрексат для терапии ревматических заболеваний или заболеваний кожи должен применяться только по схеме один раз в неделю!

Применяют следующие режимы дозирования:

Трофобластические опухоли: 15-30 мг внутримышечно, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Или 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз до суммарной дозы 300-400 мг.

Солидные опухоли: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами 30-40 мг/м^2 внутривенно струйно 1 раз в неделю.

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

Нейролейкемия: 12 мг/м^2 интратекально в течение 15-30 секунд 1 или 2 раза в неделю. При лечении детей дозу подбирают в зависимости от возраста ребенка: детям в возрасте до 1 года назначают 6 мг, детям в возрасте 1 года - 8 мг, детям в возрасте 2 лет - 10 мг, детям в возрасте 3 лет и старше - 12 мг. Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести. Для интратекального введения метотрексат

разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 0,9% изотоническом растворе натрия хлорида. Вводить интратекально следует с осторожностью. Превышение рекомендованной дозы при интратекальном введении значительно повышает риск возникновения выраженных проявлений токсичности. Осторожно: нельзя вводить кальция фолинат интратекально!

Ревматоидный артрит: начальная доза обычно составляет 7,5 мг один раз в неделю, которая вводится одномоментно внутривенно или внутримышечно. Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть повышена (по 2,5 мг в неделю), при этом она не должна превышать 20 мг. Когда достигается оптимальный клинический эффект (обычно через 4-8 недель после начала терапии), следует начинать снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. Оптимальная длительность терапии не установлена, в каждом конкретном случае длительность терапии определяется врачом. Во время лечения следует использовать только один раз в неделю. Ошибки в дозировке метотрексата могут привести к серьезным побочным реакциям, включая смерть.

Псориаз и псориатический артрит: за неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления реакции непереносимости. Рекомендуемая начальная доза 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно или внутривенно. Дозу следует постепенно увеличивать, при этом максимальная доза не должна превышать 30 мг метотрексата в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. При достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы. Во время лечения следует использовать только один раз в неделю. Ошибки в дозировке метотрексата могут привести к серьезным побочным реакциям, включая смерть.

Грибовидный микоз: внутримышечно по 50 мг 1 раз в неделю или по 25 мг 2 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией больного и гематологическими показателями.

Дерматомиозит: взрослым по 7,5-15 мг в неделю; детям по 2,5-7,5 мг в неделю. В дальнейшем дозу снижают до достижения наиболее низкой эффективной дозы и применяют длительно, месяцами, в комплексе с поддерживающей дозой глюкокортикостероидов.

Системная красная волчанка: взрослым по 15 мг в неделю; детям по 7,5-10 мг/м^2. Курс лечения 6-8 недель, затем применяется поддерживающая доза в течение многих месяцев.

Ювенильный хронический артрит: у детей до 16 лет в дозе 10-20 мг/м^2 1 раз в неделю. Обычно эффективной дозой является 10-15 мг/м^2 в неделю. Первоначально препарат применяют в половинной дозе. При условии хорошей переносимости через неделю применяют полную дозу. У детей и подростков при необходимости парентерального введения препарата, вследствие того, что имеющиеся данные по безопасности внутривенного введения ограничены, следует использовать подкожный или внутримышечный путь введения. Вследствие ограниченных данных по эффективности и безопасности применения метотрексата у детей младше 3 лет не рекомендуется применять препарат у данной группы пациентов. При применении метотрексата у детей в качестве иммуносупрессивной терапии (при псориазе, ревматоидном артрите, ювенильном хроническом артрите, дерматомиозите и системной красной волчанке) следует тщательно рассмотреть соотношение польза/риск применения.

Нарушение функции почек: пациентам с нарушением функции почек необходима коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина и концентрации метотрексата в плазме крови. Функция почек может ухудшаться при применении метотрексата. Поскольку метотрексат выводится главным образом почками, у пациентов со сниженным клиренсом креатинина следует ожидать длительных повышенных концентраций метотрексата в плазме крови, что может привести к тяжелым нежелательным реакциям.

Коррекция дозы при применении метотрексата > 100 мг/м^2 у пациентов с нарушением функции почек (применение метотрексата в средних/высоких дозах)

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
> 80 мл/мин	Рекомендованная стандартная доза
= 80 мл/мин	75 % рекомендованной стандартной дозы
= 60 мл/мин	63 % рекомендованной стандартной дозы
< 60 мл/мин	Применение альтернативных видов лечения

Коррекция дозы при применении метотрексата < 100 мг/м^2 у пациентов с нарушением функции почек (применение метотрексата в низких дозах)

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
≥ 60 мл/мин	Рекомендованная стандартная доза
30-59 мл/мин	50 % рекомендованной стандартной дозы
< 30 мл/мин	Применение альтернативных видов лечения

Нарушение функции печени: у пациентов с нарушением функции печени препарат Метотрексат-Тева применяют с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Пожилой возраст: пожилым пациентам (старше 65 лет) может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижается содержание фолатов в организме.

Побочное действие

Частота и тяжесть нежелательных реакций обычно зависят от дозы и продолжительности лечения метотрексатом. Поскольку тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении низких доз и в любой момент во время терапии, необходимо регулярное наблюдение лечащим врачом через короткие интервалы времени. Большинство нежелательных реакций обратимы при ранней диагностике. Однако, некоторые указанные ниже тяжелые нежелательные реакции в очень редких случаях могут вызывать внезапную смерть. При возникновении нежелательной реакции следует снизить дозу или временно прекратить лечение в зависимости от тяжести и интенсивности реакции, а также предпринять соответствующие меры. Если терапия метотрексатом возобновляется, ее следует продолжать с осторожностью после тщательной оценки необходимости терапии, а также с повышенной настороженностью следует отнестись к возможным рецидивам токсичности.

Миелосупрессия и мукозит обычно являются дозолимитирующими токсическими эффектами. Их тяжесть зависит от дозы, способа и продолжительности использования метотрексата. Мукозит обычно возникает через 3-7 дней после использования метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения возникают через 5-13 дней после использования метотрексата. У пациентов с ненарушенными механизмами выведения миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14 дней. Наиболее часто отмечались такие нежелательные реакции, как тромбоцитопения, лейкопения, головная боль, вертиго (головокружение), кашель, потеря аппетита, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24-48 ч после применения метотрексата), повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина, алопеция, сниженный клиренс креатинина, повышенная утомляемость и недомогание. Язвенный стоматит обычно является первым признаком токсичности. 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 (в том числе фатальные);

редко: сепсис (в том числе фатальный);

очень редко: гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции (включая пневмонию), диссеминированный простой герпес, нокардиоз, пневмоцистная пневмония);

частота неизвестна: пневмония, реактивация вируса гепатита В, ухудшение течения гепатита С.

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

нечасто: злокачественная лимфома;

очень редко: синдром лизиса опухоли;

частота неизвестна: рак кожи.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы

очень часто: лейкопения, тромбоцитопения;

часто: анемия, панцитопения, миелосупрессия, агранулоцитоз;

редко: мегалобластная анемия;

очень редко: апластическая анемия, лимфаденопатия (частично обратимая), лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые), эозинофилия, нейтропения, тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, 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

очень часто: головная боль, вертиго (головокружение);

часто: сонливость;

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

редко: парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, миелопатия (при интратекальном введении);

очень редко: миастения, боль в конечностях, извращение вкуса (металлический привкус во рту), острый асептический менингит с явлениями менингизма (паралич, рвота), синдромы поражения черепных нервов, бессонница, парестезия/гипестезия;

частота неизвестна: повышение давления в спинномозговом канале (после интратекального введения), развитие грыжи спинного мозга (после интратекального введения по поводу перивентрикулярной лимфомы), нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция.

Нарушения со стороны органа зрения

часто: конъюнктивит;

редко: нарушения зрения (частично тяжелые), выраженный тромбоз вен сетчатки;

очень редко: периорбитальный отек, блефарит, слезотечение, светобоязнь, преходящая слепота, потеря зрения;

частота неизвестна: ретинопатия.

Нарушения со стороны сердца

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

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: васкулит, аллергический васкулит;

редко: снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения (включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто: кашель;

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, паралич дыхания, тромбоэмболия легочной артерии, апноэ, носовое кровотечение;

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

частота неизвестна: боль в груди, гипоксия, легочное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: потеря аппетита, диарея (особенно в первые 24–48 часов после применения метотрексата), боль в животе, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 часов после применения метотрексата), диспепсия;

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

редко: энтерит, гингивит, мелена, синдром мальабсорбции;

очень редко: гематемезис (кровавая рвота);

частота неизвестна: неинфекционный перитонит, перфорация кишечника, глоссит, токсический мегаколон.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

нечасто: гепатотоксичность, развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия;

редко: острый гепатит;

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: алопеция;

часто: экзантема, эритема, зуд кожных покровов, фоточувствительность, изъязвления кожи;

нечасто: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), герпетиформные высыпания на коже, крапивница, усиление пигментации кожи, нодулез, замедление заживления ран, болезненные эрозии псориатической бляшки;

редко: акне, петехии, экхимозы, мультиформная эритема, появление на коже узелков, болезненные эрозии, псориатические бляшки, пигментация ногтей, онихолизис, увеличение размеров ревматоидных узелков;

очень редко: фурункулез, телеангиоэктазия, острый паронихий, гидраденит;

частота неизвестна: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), дерматит, шелушение кожи/эксфолиативный дерматит, некроз кожи (в месте введения). На фоне терапии метотрексатом возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков вследствие воздействия ультрафиолетового излучения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз;

редко: стрессовый перелом;

частота неизвестна: остеонекроз, остеонекроз челюсти (вследствие лимфопролиферативных расстройств).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: снижение клиренса креатинина;

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

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

очень редко: 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: преходящие нарушения менструального цикла, олигоспермия;

очень редко: нарушения овогенеза/сперматогенеза, импотенция, бесплодие, потеря либидо, преходящая олигоспермия, патологические влагалищные выделения, нарушения менструального цикла, гинекомастия;

частота неизвестна: урогенитальная дисфункция.

Общие нарушения и расстройства в месте введения

очень часто: повышенная утомляемость, недомогание;

нечасто: лихорадка;

частота неизвестна: боль в груди, озноб, отек.

Нежелательные реакции, возникающие при интратекальном введении метотрексата: острый химический арахноидит (клинические проявления включают головную боль, дорсалгию, онемение в области шеи и лихорадку), подострую миелопатию (парапарез или параплегия в области иннервации одного или нескольких пораженных корешков спинного мозга), хроническую лейкоэнцефалопатию, чьи проявления включают спутанность сознания, повышенную раздражительность, сонливость, атаксию, деменцию, судороги и развитие коматозного состояния. В случае прогрессирования указанные проявления токсичности могут привести к смерти пациента. Совместное применение интратекального введения метотрексата и облучения головного мозга повышает риск развития лейкоэнцефалопатии. После интратекального введения препарата следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет развития возможных признаков нейротоксичности (менингизм, паралич, энцефалопатия). Интратекальное и внутривенное применение метотрексата также может привести к развитию острого энцефалита и острой энцефалопатии, приводящей к смерти. Имеются сообщения о пациентах с перивентрикулярной лимфомой ЦНС, у которых развилось вклинение головного мозга после интратекального лечения метотрексатом.

Нежелательные реакции, возникающие при внутримышечном введении метотрексата

После внутримышечного использования метотрексата в месте инъекции могут возникать местные нежелательные реакции (чувство жжения) или повреждения (образование асептического абсцесса, разрушение жировой ткани).

Передозировка

Симптомы: при постмаркетинговом применении было выявлено, что передозировка метотрексатом в основном происходила при пероральном применении, однако также возникала при внутривенном и внутримышечном способе введения. В сообщениях о передозировке при пероральном применении еженедельная доза препарата непреднамеренно применялась ежедневно (как одна доза или разделенная на несколько отдельных доз). После пероральной или внутривенной передозировки метотрексатом в основном возникали симптомы со стороны системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта (например, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, миелосупрессия, воспаление слизистых оболочек, стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, язвы ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения). В некоторых случаях симптомов интоксикации не наблюдалось. Сообщалось о летальных

исходах в результате передозировки. В данных случаях также наблюдались сепсис, септический шок, почечная недостаточность и апластическая анемия.

Лечение: специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты. При снижении уровня лейкоцитов после незначительной передозировки метотрексатом вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно) в дозе 6-12 мг как можно скорее, и затем повторно в той же дозе несколько раз (как минимум 4) с интервалами 3-6 ч. Эффективность кальция фолината снижается с увеличением интервала между применением метотрексата и введением кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и длительности введения кальция фолината необходимо контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови.

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. Если передозировка вызвана значительно замедленным выведением метотрексата, например, в результате острой почечной недостаточности, следует рассмотреть гемодиализ и/или гемоперфузию в качестве возможных методов лечения. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых («high-flux») диализаторов. Обычный гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата.

При передозировке при интратекальном введении сразу после того, как выявлена передозировка, следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикуло-люмбальной перфузией. Все эти процедуры следует выполнять на фоне интенсивной поддерживающей терапии и системного введения больших доз кальция фолината.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Вероятность гепатотоксического действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *алкоголя* и сопутствующего применения других *гепатотоксичных* препаратов (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). Пациенты, дополнительно получающие гепатотоксичные лекарственные препараты, должны находиться под тщательным наблюдением. Во время лечения метотрексатом следует исключить употребление алкоголя. При комбинированной терапии метотрексатом и *лефлуномидом* возрастает риск развития панцитопении.

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды и сульфонамиды 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.

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и *нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)* не следует применять перед или во время лечения высокими дозами метотрексата. Одновременное применение НПВП и высоких доз метотрексата вызывало стойкое увеличение концентрации метотрексата в плазме крови, приводившее к смерти вследствие тяжелой гематологической (подавление функции костного мозга и апластическая анемия) и желудочно-кишечной токсичности. В исследовании у животных НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, вызывали снижение канальцевой секреции метотрексата и тем самым повышали его токсичность вследствие увеличения концентрации метотрексата. Поэтому НПВП и низкие дозы метотрексата следует принимать одновременно только с осторожностью. При наличии факторов риска, например, пограничной степени функции почек, не рекомендуется совместное применение НПВП и метотрексата. Совместное применение метотрексата с БМАРП (например, *солями золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином)* не изучалось, поэтому нельзя исключить возможность повышение токсичности метотрексата. Такие пероральные антибиотики, как *тетрациклины, хлорамфеникол* и не всасываемые в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию посредством ингибирования микрофлоры кишечника и метаболизма метотрексата бактериями. При сопутствующей терапии препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом, хлорамфениколом, пириметамином),* следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических нарушений. Описано развитие панцитопении при использовании метотрексата в сочетании с *ко-тримоксазолом* или *пириметамином,* вероятно вследствие аддитивного ингибирования редуктазы дигидрофолиевой кислоты из-за взаимодействия этих веществ и метотрексата.

При сопутствующей терапии *препаратами, вызывающими дефицит фолатов* (например, *сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом),* токсическое действие метотрексата может усиливаться. Поэтому препарат также следует использовать с особой осторожностью при уже имеющемся дефиците фолиевой кислоты.

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

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). 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. Поэтому совместное применение ингибиторов протонной помпы с высокими дозами метотрексата следует исключить, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

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

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 метотрексата токсичность препарата может быть увеличена на фоне одновременного применения *дериватов амидопирина, парааминобензойной кислоты, барбитуратов, доксорубицина, пероральных контрацептивов, фенилбутазона, фенитоина, пробенецида, салицилатов, сульфонамидов, тетрациклинов, транквилизаторов, препаратов сульфонилмочевины, пенициллинов, пристамицина и хлорамфеникола.* Поэтому при совместном применении метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости одновременного применения метотрексата и НПВП следует контролировать периферическую картину крови (подсчет форменных элементов крови) и функцию почек.

Снижение концентрации *фенитоина* в плазме крови наблюдалось у пациентов с острым лимфобластным лейкозом во время индукционной терапии, которая, в дополнение к *преднизолону, винкристину* и *6-меркаптопурину,* также включала метотрексат в высокой дозе в сочетании с кальция фолинатом.

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 *оксида азота* (динитрогена оксида) усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, повышая его токсичность и приводя к тяжелой непрогнозируемой миелосупрессии, стоматиту и нейротоксичности при интратекальном применении. Тяжесть этих нарушений может быть снижена при использовании кальция фолината.

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Одновременное применение *меркаптопурина* и метотрексата увеличивает плазменную концентрацию, и биодоступность первого. 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 *(сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол)* в организме или снижать тубулярную секрецию *(ципрофлоксацин, парааминобензойная кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, пробенецид, салицилаты, сульфонамиды, слабые органические кислоты)* могут усиливать миелосупрессивное действие метотрексата.

Нефротоксичность метотрексата может повышаться при комбинации высоких доз метотрексата и потенциально токсичных химиотерапевтических средств (например, *цисплатина).* Совместное применение метотрексата и *глюкокортикостероидов* может провоцировать развитие диссеминированной герпетической инфекции, развитие постгерпетической невралгии.

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

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

Описывались случаи подавления функции костного мозга и снижения концентрации фолата при совместном применении *триамтерена* и метотрексата.

Назначение *прокарбазина* на фоне применения высоких доз метотрексата повышает риск нарушения функции почек.

Особые указания

Препарат Метотрексат-Тева является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность. Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия. Перед назначением метотрексата следует убедиться в наличии возможности определения плазменной концентрации препарата.

Принимая во внимание возможность развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах предосторожности. Метотрексат, особенно в средних и высоких дозах, должен применяться только у пациентов с потенциально жизнеугрожающими злокачественными новообразованиями. Описаны случаи фатальных

проявлений токсичности на фоне терапии препаратом. Отмена метотрексата не всегда приводит к полному разрешению нежелательных реакций.

Безопасность и потенциальные преимущества применения высоких доз метотрексата вне рамок одобренных показаний не установлены.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Тева пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. При применении препарата по неонкологическим показаниям, следует обратить особое внимание пациента на то, что препарат принимается не ежедневно, а один раз в неделю.

Из-за возможности развития серьезных (и потенциально летальных) токсических реакций метотрексат следует применять только у пациентов с тяжелой персистирующей и ведущей к инвалидизации формой псориаза, не поддающейся лечению другими методами.

За пациентами, получающими лечение метотрексатом, следует проводить тщательное наблюдение с тем, чтобы можно было выявлять и оценивать признаки возможных токсических эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой.

Перед началом лечения препаратом Метотрексат-Тева или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» трансаминаз, концентрацию билирубина, альбумина плазмы крови, концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, функцию почек (азот мочевины, КК и/или креатинин плазмы крови), а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и вирусных гепатитов.

Назначение высоких доз метотрексата возможно только в случае нормальной концентрации креатинина в плазме крови. Если отмечается повышение концентрации креатинина, доза препарата должна быть снижена, при повышении концентрации креатинина более чем на 2 мг/дл применять препарат не следует.

Перед комбинированной терапией, включающей лечение метотрексатом в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должно быть выше минимальных значений, указанных в протоколе лечения (количество лейкоцитов от 1000 до 1500/мкл, количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл).

Самый низкий уровень циркулирующих лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов обычно отмечается в период от 5 до 13 дней после в/в применения метотрексата (с периодом восстановления от 14 до 28 дней). Количество лейкоцитов и нейтрофилов может иногда

снижаться два раза: первый раз через 4-7 дней, а второй раз минимальные значения отмечаются через 12-21 дней с последующим восстановлением. У пожилых пациентов описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Тева (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 глотки* для выявления изменений слизистых оболочек.

2. *Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.* Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. Во время лечения метотрексатом следует постоянно (с частотой от ежедневной до одного раза в неделю) контролировать показатели общего анализа крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение препаратом Метотрексат-Тева 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 или ранее проводившейся терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), лучевой терапии необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости целесообразно выполнение биопсии костного мозга.

3. *Функциональные печеночные пробы.* На фоне продолжительного применения метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение препаратом Метотрексат-Тева не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. На фоне терапии препаратом у 13-20 % пациентов наблюдается 2-3-кратное транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего, бессимптомное. Как правило, это не является поводом для изменения схемы лечения, обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по решению врача может быть возобновлено. Однако, в случае выявления стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз необходимо снижение дозы или отмена лечения препаратом Метотрексат-Тева. Поскольку

препарат Метотрексат-Тева оказывает токсическое действие на печень, в период лечения препаратом не следует без явной необходимости применять другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление этанола. Особенно внимательно контролировать активность «печеночных» ферментов следует у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности, лефлуномидом).

В случае продолжительного лечения, особенно тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, вследствие возможного гепатотоксического действия метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут развиваться на фоне нормальных печеночных проб, биопсия печени необходима в следующих случаях:

1. У пациентов без факторов риска до достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0-1,5 г биопсия печени не показана.
2. На фоне присутствия таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, персистирующее повышение активности «печеночных» трансаминаз, хронический вирусный гепатит, семейный анамнез заболевания печени, а также для пациентов с менее значимыми факторами риска, такими как сахарный диабет, ожирение, анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств/химических веществ, биопсия печени должна быть выполнена через 2-4 месяца после начала лечения. После достижения суммарной кумулятивной дозы в 1,0-1,5 г рекомендуется повторная биопсия печени.

Биопсия печени не показана у пожилых пациентов; у пациентов с активными острыми заболеваниями (например, дыхательной системы); у пациентов с наличием противопоказаний к биопсии печени (например, нестабильная гемодинамика, изменение параметров коагулограммы); у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

Если при биопсии печени выявляются только изменения небольшой выраженности (степень I, II или IIIa по шкале Roenigk), возможно продолжение терапии метотрексатом при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента. Препарат должен быть отменен в случае выявления умеренных или выраженных изменений (IIIb и IV степень по шкале Roenigk), или в случае отказа от биопсии печени пациента, у которого наблюдается персистирующее повышение активности «печеночных» трансаминаз. В случае выявления умеренного фиброза или цирроза печени метотрексат должен быть отменен, в случае фиброза минимальной выраженности рекомендуется повторная биопсия печени через

6 месяцев. Такие изменения, как жировая дистрофия печени или слабо выраженное воспаление портальных вен являются достаточно частой находкой при биопсии печени у пациентов, получающих метотрексат. Хотя выявление таких изменений, как правило, не является поводом для принятия решения о нецелесообразности или отмены терапии метотрексатом, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

4. *Функциональные почечные пробы и исследование мочи.* Поскольку препарат Метотрексат-Тева экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме крови, следствием чего могут быть тяжелые нежелательные реакции. Контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов рекомендуется проводить в дни 2 и 3, особенно во время лечения метотрексатом в высоких дозах, для ранней диагностики неизбежного нарушения экскреции метотрексата. Если имеются признаки нарушения функции почек (например, выраженные нежелательные реакции предшествующей терапии метотрексатом или нарушение проходимости мочевыводящих путей), следует определить КК. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений.

Если уровень креатинина повышен, дозу следует снизить; лечение метотрексатом в средних и высоких дозах (> 100 мг/м^2) не следует проводить при значениях КК < 60 мл/мин (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Применение метотрексата не следует начинать при *pH* мочи < 7,0. Необходимо оценивать подщелачивание мочи в течение как минимум первых 24 ч после начала введения препарата с последующим контролем *pH* (при значениях выше или равных 6,8). Лечение метотрексатом в низких дозах (< 100 мг/м^2) не следует проводить при концентрации креатинина в сыворотке крови выше 2 мг/дл и КК < 30 мл/мин. При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию неблагоприятное действие на почки противовоспалительными препаратами метотрексата, оказывающими (в частности, нестероидными (НПВП)) или на систему кроветворения. Описаны случаи развития тяжелых нежелательных реакций у пациентов, принимавших НПВП на фоне терапии метотрексатом (особенно в высоких дозах), включая случаи развития тяжелого угнетения костномозгового кроветворения, апластической анемии, поражения ЖКТ и летального исхода.

Во время инфузии метотрексата следует также контролировать экскрецию мочи и ее значение *pH*. Для снижения почечной токсичности и в целях профилактики почечной

недостаточности при лечении метотрексатом в высоких дозах необходимо достаточное внутривенное обеспечение жидкостью и подщелачивание мочи ($pH \geq 7$).

Лечение метотрексатом может ухудшать функцию почек с повышением определенных лабораторных показателей (креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это вероятно обусловлено осаждением метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

5. *Обследование дыхательной системы.* Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. Появление в период лечения препаратом Метотрексат-Тева соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В таких случаях препарат Метотрексат-Тева следует отменить и провести тщательное обследование пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением препарата Метотрексат-Тева, наблюдается повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При биопсии легких определялись различные изменения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или гранулема без казеозного некроза). Поражение легких, вызванное применением метотрексата, может возникать вне зависимости от давности применения препарата, используемых доз (описаны случаи развития поражения легких при применении метотрексата в низких дозах, в том числе 7,5 мг/неделю). Кроме того, сообщалось о внутриальвеолярном кровоизлиянии при использовании метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Данная нежелательная реакция также может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на внутриальвеолярное кровоизлияние следует рассмотреть вопрос о срочном проведении обследования для подтверждения диагноза.

При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную природу заболевания. На фоне терапии метотрексатом возможно развитие потенциально опасных (вплоть до летального исхода) оппортунистических инфекций, включая пневмоцистную пневмонию. В случае развития симптомов со стороны дыхательной системы у пациента, получающего метотрексат, следует исключить пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*.

В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.

Вследствие иммунодепрессивного действия метотрексата необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) во время лечения препаратом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения приема препарата; членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (пациенту следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).

Также вследствие возможного влияния метотрексата на иммунную систему возможно искажение результатов оценки эффективности вакцин и тестов (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции).

Если на фоне терапии метотрексатом отмечаются явления стоматита или диареи, кровохарканья, мелены или появления примесей крови в стуле, необходимо немедленно отменить препарат вследствие высокого риска развития потенциально фатальных осложнений, таких как геморрагический энтерит и прободение стенки кишечника.

Такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, гриппоподобные симптомы, изъязвление слизистой оболочки полости рта, выраженная общая слабость, кровохарканье, геморрагическая сыпь могут быть предвестниками развития жизнеугрожающих осложнений.

При выявлении у пациента состояний, приводящих к накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (гидроторакс, асцит), учитывая удлинение периода полувыведения препарата у таких пациентов, терапию препаратом Метотрексат-Тева следует проводить с осторожностью, перед началом терапии препаратом жидкость следует эвакуировать путем дренирования, либо отказаться от применения препарата.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Как и другие цитотоксические препараты, метотрексат может вызывать развитие синдрома лизиса опухоли у пациентов с интенсивно растущими злокачественными новообразованиями. Для предотвращения развития данного осложнения необходимо предпринимать соответствующие меры поддерживающей терапии.

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

Следует особенно тщательно контролировать состояние пациентов с предшествующей лучевой терапией, а также нарушенным общим состоянием.

Дегидратация также может потенцировать токсическое действие препарата Метотрексат-Тева, поэтому при развитии состояний, которые могут привести к развитию дегидратации (выраженная рвота, диарея), терапию метотрексатом следует прервать до разрешения этих состояний.

Описаны случаи развития лейкоэнцефалопатии у пациентов, получающих терапию высокими дозами метотрексата, в том числе перорально, в сочетании с кальция фолинатом (без предшествующей лучевой терапии на область головы).

При применении метотрексата по поводу острого лимфолейкоза может отмечаться появление боли в левой эпигастральной области, вследствие развития воспалительного процесса в капсуле селезенки на фоне распада опухолевых клеток.

Рекомендуется прервать лечение препаратом Метотрексат-Тева за одну неделю до хирургического вмешательства и возобновить через одну или две недели после операции.

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата у пациентов с активными инфекциями. Применение метотрексата у пациентов с синдромом иммунодефицита противопоказано.

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

Препарат Метотрексат-Тева может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих препарат Метотрексат-Тева в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают соответствующую терапию.

Изучается использование режимов с высокой дозой для лечения новообразований вне одобренных показаний; терапевтическая польза не доказана.

До начала лечения препаратом Метотрексат-Тева необходимо исключить беременность. Препарат Метотрексат-Тева обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия препаратом Метотрексат-Тева сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии препаратом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии препаратом Метотрексат-Тева и на протяжении 6 месяцев после ее завершения пациентам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии препарата Метотрексат-Тева на репродуктивность и развитие плода. Мужчины репродуктивного

возраста должны быть предупреждены об имеющихся рисках, не рекомендуется отцовство во время лечения и в течение 6 месяцев после отмены препарата. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы перед началом лечения.

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

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного и ультрафиолетового облучения (УФ). Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФ-облучения (возможна реакция фотосенсибилизации). У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне УФ-облучения во время лечения метотрексатом.

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 (5 таблеток по 625 мг каждые 3 часа) или внутривенного введения натрия бикарбоната или ацетазоламида (500 мг перорально четыре раза в сутки).

На фоне терапии метотрексатом возможно обострение хронического вирусного гепатита (реактивация вируса гепатита В или С) с возможным летальным исходом. Также описаны случаи реактивации вируса гепатита В после отмены метотрексата. В случае необходимости назначения препарата пациенту с анамнезом вирусного гепатита, следует провести тщательное клиническое и лабораторное обследование.

По результатам этих обследований лечение метотрексатом может быть признано неподходящим для некоторых пациентов.

Кроме того, при наличии таких неактивных хронических инфекций, как опоясывающий герпес или туберкулез, следует соблюдать осторожность из-за их возможной активации.

Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей терапии цисплатином, дегидратации, нарушение функции печени или снижение *pH* мочи замедляет выведение метотрексата, вследствие чего возможно повышение концентрации препарата в плазме крови. Крайне важно выявление кумуляции препарата в организме в течение первых 48 часов, так как возможно развитие необратимых последствий токсичности препарата.

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата у пожилых пациентов, их состояние следует контролировать чаще, чем у пациентов более молодого возраста, на предмет выявления ранних признаков токсичности терапии. При лечении пациентов детского возраста следует руководствоваться педиатрическими лечебными протоколами.

У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом возможно развитие выраженной нейротоксичности на фоне применения средних (1 г/м^2) доз метотрексата, что наиболее часто проявляется клинически как генерализованный или парциальный эпилептический припадок. Описано развитие лейкоэнцефалопатии и/или микроангиопатических кальцинатов при проведении инструментальных исследований у таких пациентов.

При применении высоких доз метотрексата описано развитие преходящей острой неврологической симптоматики, которая может проявляться, в том числе изменениями поведения, локальными нарушениями со стороны органов чувств (включая кратковременную слепоту) и двигательной системы, нарушением рефлексов. Точные причины развития данных нежелательных реакций неизвестны.

При применении метотрексата в дозе выше 100 мг/м^2 обязательно применение «терапии спасения» кальция фолинатом через 42-48 ч после введения метотрексата. Доза кальция фолината определяется в зависимости от величины примененной дозы метотрексата, продолжительности его инфузии. Концентрацию метотрексата необходимо определять через 24, 48 и 72 ч и, при необходимости, в течение длительного времени, для определения оптимальной продолжительности терапии кальция фолинатом. Применение метотрексата совместно с инфузией эритроцитарной массы (в течение 24 ч) требует тщательного контроля за состоянием пациента, так как возможно повышение плазменной концентрации препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы

Из-за вероятности проявления таких нежелательных реакций, как сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение (вертиго), следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Эти эффекты могут усиливаться при совместном употреблении алкоголя. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 2,5 мг/мл и 25 мг/мл.

Для дозировки 2,5 мг/мл.

По 5 мг/2 мл во флаконах бесцветного стекла (тип 1), укупоренных резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой из цветного полипропилена. 1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Для дозировки 25 мг/мл.

По 50 мг/2 мл во флаконах бесцветного стекла (тип 1), укупоренных резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой из цветного полипропилена. 1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 250 мг/10 мл во флаконах бесцветного стекла (тип 1), укупоренных резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой из цветного полипропилена. 1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 500 мг/20 мл во флаконах бесцветного стекла (тип 1), укупоренных резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой из цветного полипропилена. 1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 1000 мг/40 мл во флаконах бесцветного стекла (тип 1), укупоренных резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой из цветного полипропилена. 1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Фармахеми Б.В.,

Свенсвег 5, 2031 ГА Харлем, Нидерланды.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

Представитель фирмы Д.С. Серегина