

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат-СЗ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг метотрексата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель азорубин (кармуазин) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На изломе таблетки желтого цвета с возможными вкраплениями оранжевого или белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Метотрексат-СЗ показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет.

- поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза;
- неходжкинские лимфомы;
- трофобластические опухоли;
- грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии);
- ювенильный артрит в форме полиартрита при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Препарат Метотрексат-СЗ показан к применению у взрослых для лечения следующих заболеваний:

- ревматоидный артрит;
- тяжелые формы псориаза при отсутствии ответа на другие виды терапии, включая фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Метотрексат-СЗ должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия.

Важное предупреждение относительно дозирования таблеток препарата Метотрексат-СЗ (метотрексат)
Препарат Метотрексат-СЗ для терапии ревматоидного артрита, ювенильного артрита и псориаза должен приниматься только по схеме 1 раз в неделю!
Метотрексат для лечения онкологических заболеваний необходимо дозировать **осторожно** и в некоторых случаях в зависимости от площади поверхности тела.
Неправильное дозирование препарата Метотрексат-СЗ может привести к развитию серьезных нежелательных реакций, включая смерть.
Пожалуйста, очень внимательно прочтите этот раздел общей характеристики лекарственного препарата.

Режим дозирования

Дозы и сроки лечения устанавливают индивидуально. Препарат Метотрексат-СЗ применяется при использовании низких доз в виде монотерапии или в сочетании с другими цитотоксическими средствами, гормональной терапией, лучевой терапией и оперативным вмешательством для лечения широкого спектра неопластических заболеваний, поэтому дозы и схемы лечения могут значительно варьировать. Высокие дозы метотрексата ($> 30 \text{ мг/м}^2$ площади поверхности тела (ППТ)) обычно вводят путем внутривенных (в/в) инфузий продолжительностью не более 24 часов.

- *Поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза*

Поддерживающая терапия в дозе 15 мг/м^2 ППТ 2 раза в неделю. Для поддерживающей терапии также может быть использована доза $2,5 \text{ мг/кг}$ каждые 14 дней в составе комбинированной терапии.

- *Неходжкинские лимфомы (в составе комплексной терапии)*

- по $15\text{--}20 \text{ мг/м}^2$ ППТ за 1 прием 2 раза в неделю;
- по $7,5 \text{ мг/м}^2$ ППТ ежедневно в течение 5 дней.

Лечение проводится несколькими курсами с интервалом 7–10 дней. Рекомендуемая доза препарата Метотрексат-СЗ для лечения лимфомы Беркитта (стадии I и II) составляет от 10 до 25 мг/сут внутрь в течение от 4 до 8 дней. Лечение может состоять из нескольких курсов, разделенных периодами перерыва от 7 до 10 дней. На стадии III лимфомы Беркитта метотрексат обычно применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Рекомендуемая доза для лечения лимфосаркомы стадии III – от $0,625$ до $2,5 \text{ мг/кг/сут}$ в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

- *Трофобластические опухоли*

- $15\text{--}30 \text{ мг}$ внутрь, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз;
- по 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. На курс лечения требуется $300\text{--}400 \text{ мг}$.

Эффективность терапии обычно оценивается измерением концентрации хорионического гонадотропина в моче каждые 24 часа.

- *Грибовидный микоз (кожная Т-клеточная лимфома)*

По $5\text{--}50 \text{ мг}$ 1 раз в неделю. Снижение дозы и прекращение терапии производят согласно гематологическим показателям и клиническому состоянию пациента.

- *Ревматоидный артрит*

Начальная доза обычно составляет $7,5 \text{ мг}$ 1 раз в неделю, которая принимается одномоментно. Терапевтический эффект достигается в течение 6 недель, при этом улучшение состояния пациента наступает после дополнительных 12 недель применения препарата или более. При отсутствии ответа на терапию после 6–8 недель и отсутствии токсических симптомов дозу препарата можно постепенно увеличивать на $2,5 \text{ мг}$ в неделю. Обычно оптимальная доза

составляет от 7,5 мг до 15 мг, но не должна превышать 20 мг в неделю.

При отсутствии ответа на терапию после 8 недель применения препарата в максимальной дозе метотрексат следует отменить. При достижении ответа на терапию поддерживающую дозу необходимо снизить до наименьшей возможной. Оптимальная продолжительность терапии в настоящее время неизвестна, но предварительные данные показывают, что полученный эффект сохраняется в течение 2 лет при продолжении применения препарата в поддерживающей дозе. После прекращения терапии симптомы могут возобновиться в течение 3–6 недель.

- *Псориаз*

Терапия метотрексатом проводится в дозах от 7,5 мг до 25 мг 1 раз в неделю или, в качестве альтернативы, запланированную недельную дозу можно разделить на 3 приема с интервалом в 12 часов. Дозу обычно увеличивают постепенно, при достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Метотрексат для терапии ревматических заболеваний или заболеваний кожи должен применяться только по схеме 1 раз в неделю!

Неправильное применение метотрексата может привести к развитию серьезных нежелательных реакций, в том числе с летальным исходом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с выраженным нарушением функции почек необходима коррекция дозы метотрексата в зависимости от клиренса креатинина (КК). При КК 30–50 мл/мин дозу снижают на 50 %, при КК < 30 мл/мин препарат Метотрексат-СЗ применять не следует.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Метотрексат-СЗ применяют с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме крови > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Пациентам пожилого возраста может потребоваться снижение дозы метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек.

Дети

Рекомендованная доза у детей и подростков с ювенильным хроническим артритом в форме полиартрита составляет 10–15 мг/м² ППТ/неделю. В рефрактерных к 5 из 34 терапии случаях недельная доза препарата может быть увеличена до 20 мг/м² ППТ/неделю. Однако при увеличении дозы показано также увеличение частоты мониторинга состояния пациента. Пациентов с ювенильным хроническим артритом всегда необходимо направлять в отделение ревматологии, специализирующееся на терапии детей/подростков.

Безопасность и эффективность препарата Метотрексат-СЗ у детей в возрасте от 0 до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют.

По показаниям ревматоидный артрит и псориаз препарат Метотрексат-СЗ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Внутрь. За 1 час до или через 1,5–2 часа после приема пищи, не разжевывая.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Препарат Метотрексат-СЗ является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к метотрексату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- тяжелое нарушение функции почек ($КК < 30$ мл/мин);
- тяжелое нарушение функции печени (билирубин в сыворотке крови > 5 мг/дл (85,5 ммоль/л));
- нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);
- тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция);
- чрезмерное употребление этанола;
- синдром иммунодефицита;
- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;
- изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в активной фазе;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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); 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 ЖКТ, предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (pH мочи < 7), у детей и пациентов пожилого возраста.

Токсичность

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. Отмена метотрексата не всегда приводит к полному разрешению нежелательных реакций.

В процессе лечения метотрексатом 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 1 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.

При выявлении у пациента состояний, приводящих к накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (гидроторакс, асцит), учитывая удлинение периода полувыведения ($T_{1/2}$) препарата у таких пациентов, терапию метотрексатом следует проводить с осторожностью, перед началом терапии жидкость следует эвакуировать путем дренирования,

либо отказаться от применения препарата.

Кровь и лимфатическая система

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 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.

У пациентов пожилого возраста описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом.

Функция печени

Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения не следует без явной необходимости применять другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление этанола.

На фоне продолжительного применения метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). На фоне терапии метотрексатом наблюдается обычно транзиторное и бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз.

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 вирусным гепатитом в анамнезе следует провести тщательное клиническое и лабораторное обследования. 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 особую осторожность из-за их возможной активации.

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

Функция почек

При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, 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. 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.

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

Желудочно-кишечные расстройства

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.

Нервная система

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

Функция легких

Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких.

Появление в период лечения метотрексатом соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением метотрексата, 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, моноклеарные инфильтраты или гранулема без казеозного некроза). В таких случаях препарат Метотрексат-СЗ следует отменить и провести тщательное обследование пациента. 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.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

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.

Иммунная система

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*.

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 нарушение ответа на вакцинацию и искажение результатов иммунологических тестов (для оценки иммунной реакции).

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата у пациентов с активными инфекциями. Применение препарата Метотрексат-СЗ у пациентов с синдромом иммунодефицита противопоказано (см. раздел 4.3.).

Новообразования

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.

Препарат Метотрексат-СЗ может повышать риск развития новообразований (главным образом, лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих метотрексат в низких дозах. В таких случаях терапию препаратом следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают соответствующую терапию. Повышенную частоту возникновения лимфом во время лечения метотрексатом не удалось определить в более позднем исследовании. Изучается использование режимов с высокой дозой для лечения новообразований вне одобренных показаний; терапевтическая польза не доказана.

Заболевания скелетных мышц, соединительной ткани и костей

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.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом лечения метотрексатом 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 мочевого 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 50000 до 100000/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 2 раза: первый раз через 4–7 дней, а второй раз минимальные значения отмечаются через 12–21 день с последующим восстановлением.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-СЗ (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 1 раза в неделю) контролировать показатели общего анализа крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов.

В случае значительного снижения количества лейкоцитов или 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 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.

Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени.

На фоне терапии метотрексатом у 13–20 % пациентов наблюдается 2–3 кратное транзитное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего бессимптомное. Как правило, это не является поводом для изменения схемы лечения, обычно показатели нормализуются в течение 2-х 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. 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:

- у пациентов без факторов риска до достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0–1,5 г биопсия печени не показана;
- 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 пациентов пожилого возраста, 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 Метотрексат-СЗ 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 метотрексат 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 препарата следует снизить. Лечение метотрексатом не следует проводить при значениях концентрации креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл. При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, НПВП) или на систему кровотока.

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 pH 6,5–7,0 посредством перорального (5 таблеток по 625 мг каждые 3 часа) или в/в введения натрия бикарбоната или ацетазоламида (500 мг перорально 4 раза в сутки).

Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей терапии цисплатином, дегидратации, нарушения функции печени или снижения 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.

5. Обследование дыхательной системы.

Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную природу заболевания.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена.

При повышении температуры тела ($> 38^{\circ}\text{C}$) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Хирургические вмешательства

Рекомендуется прервать лечение метотрексатом за 1 неделю до хирургического вмешательства и возобновить через 1 или 2 недели после операции.

Фертильность

Терапия препаратом сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии метотрексатом названные эффекты спонтанно регрессируют.

Тератогенность

Метотрексат обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. В период терапии препаратом Метотрексат-СЗ 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 метотрексата на репродуктивность и развитие плода.

До начала лечения препаратом Метотрексат-СЗ необходимо исключить беременность.

Применение у мужчин

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.

Применение у пациентов пожилого возраста

Особую осторожность следует проявлять при применении метотрексата у пациентов пожилого возраста, их состояние следует контролировать чаще, чем у пациентов более молодого возраста на предмет выявления ранних признаков токсичности терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Метотрексат-СЗ содержит лактозы моногидрат (сахар молочный). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Препарат Метотрексат-СЗ содержит алюминиевый лак на основе красителя азорубин (кармуазин) Е 122, который может вызывать аллергические реакции.

Дети

При лечении пациентов детского возраста следует руководствоваться педиатрическими лечебными протоколами.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *этанол (алкоголя)* и сопутствующего применения других *гепатотоксичных препаратов* (включая азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). Пациенты, дополнительно получающие гепатотоксичные лекарственные препараты, должны находиться под тщательным наблюдением. Во время лечения метотрексатом следует исключить употребление этанола (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 (включая 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 НПВП не следует применять перед или во время лечения высокими дозами метотрексата. НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, снижают канальцевую секрецию метотрексата и могут увеличивать его токсичность. Следует с осторожностью применять НПВП и низкие дозы метотрексата.

Сообщалось о связанных с сочетанным применением НПВП серьезных нежелательных реакциях, в том числе с летальным исходом, таких как внезапное стойкое подавление функции костного мозга, апластическая анемия и желудочно-кишечная токсичность, особенно после приема больших доз метотрексата.

При наличии факторов риска, таких как нарушение функции почек, применение НПВП одновременно с метотрексатом не рекомендуется.

Токсичность метотрексата при совместном применении с другими базовыми противоревматическими препаратами (например, *соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин*) не изучалась, и усиление токсического действия метотрексата не может быть исключено. Такие пероральные антибиотики, как *тетрациклины, хлорамфеникол* и невсасываемые в ЖКТ антибиотики

широкого спектра действия могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию посредством ингибирования микрофлоры кишечника и биотрансформации метотрексата бактериями.

В случае предварительного лечения лекарственными препаратами, способными оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *производные амидопирина, фенитоин, цитостатики, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин*), следует учитывать возможность тяжелого нарушения функции кроветворения во время лечения метотрексатом. 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, *сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол*), 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.

Совместное применение эритроцитарной массы и метотрексата требует особого контроля состояния пациентов, поскольку возрастает риск повышения токсичности препарата вследствие высокой концентрации метотрексата в сыворотке крови.

Метотрексат 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).

В случае одновременного применения *сульфасалазина* и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.

При совместном применении метотрексата и *ингибиторов протонной помпы (включая омепразол, пантопразол, лансопразол)* почечная элиминация метотрексата может замедляться, 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 с содержанием кофеина, 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 $T_{1/2}$ фторурацила).

В случае совместного применения с другими *цитостатиками* возможно снижение клиренса метотрексата.

Лекарственные препараты и другие продукты, *содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты*, в том числе поливитамины, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, могут снижать эффективность терапии метотрексатом. Одновременное применение фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алоpecia и повышение уровня «печеночных»

ферментов).

Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется проверить концентрацию витамина В₁₂ поскольку потребление фолата может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂ особенно у взрослых в возрасте ≥ 50 лет.

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 и транквилизаторов, препаратов сульфанилмочевины, пенициллинов, пристиамицина 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.

У нескольких пациентов с псориазом или грибковым 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 иммунный ответ на вакцинацию. Во время лечения метотрексатом не следует одновременно проводить вакцинацию живыми вакцинами.

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

Проведение анестезии с использованием *оксида азота* (динитроген оксида) усиливает действие метотрексата на биотрансформацию 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 (*сульфаниламиды, триметоприм/сульфаметоксазол*) в организме или снижать тубулярную секрецию (*ципрофлоксацин, парааминобензойная кислота, НПВП, пробенецид, салицилаты, сульфонамиды, 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 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 этих препарата.

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

Прокарбазин на фоне применения высоких доз метотрексата повышает риск нарушения функции почек.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам нельзя допускать беременности во время применения метотрексата, поэтому следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения лечения. У женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность. Необходимо повторно проходить тест на беременность во время лечения в соответствии с клинической целесообразностью (например, при отсутствии контрацепции). Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения.

Контрацепция у мужчин

Нет данных, проникает ли метотрексат в сперму. 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 недостаточно данных для оценки риска возникновения пороков развития у плода или невынашивания беременности. Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение 3 месяцев после него не следует планировать зачатие, а до начала терапии следует обратиться за консультацией о возможности консервации спермы. Мужчины не должны сдавать сперму во время лечения или в течение 3 месяцев после отмены метотрексата.

Беременность

Метотрексат противопоказан при беременности, поскольку имеются данные о повышенном риске внутриутробной гибели плода, эмбриотоксичности, невынашивании беременности и тератогенных эффектах (черепно-лицевые, сердечно-сосудистые пороки развития, пороки центральной нервной системы и врожденные аномалии развития конечностей) у людей. В исследованиях на животных метотрексат проявлял репродуктивную токсичность, в особенности в течение первого триместра. Метотрексат является мощным тератогенным веществом для человека и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных аборт, 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 вероятно более высокая частота спонтанных аборт и врожденных пороков развития. Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности. Если все же беременность возникла или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинскую оценку рисков и вреда для ребенка, связанных с применением препарата. В особенности не следует применять метотрексат по онкологическим показаниям

у женщин в течение первого триместра беременности. В каждом индивидуальном случае следует тщательно сопоставлять ожидаемую пользу от лечения с возможным риском для плода. Следует провести дополнительное ультразвуковое исследование (УЗИ) 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.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на детей, находящихся на грудном вскармливании, кормление грудью 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 действие, всем планирующим забеременеть женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 (см. раздел 4.9.). Если лечение метотрексатом возобновляется, его 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 дозозимитирующими 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, головокружение, кашель, потеря аппетита, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 часов после применения метотрексата), повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина, алоpecia, сниженный КК, повышенная утомляемость и недомогание.

Язвенный стоматит обычно является первым признаком токсичности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	часто	опоясывающий герпес
	нечасто	оппортунистические инфекции с возможным летальным исходом
	редко	сепсис (включая сепсис с летальным исходом)
	очень редко	гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции (включая пневмонию), диссеминированный простой герпес, нокардиоз, пневмоцистная пневмония*, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> *
	частота неизвестна	пневмония, реактивация вируса гепатита В, обострение течения гепатита С
Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)	нечасто	злокачественная лимфома*
	очень редко	синдром лизиса опухоли*
	частота неизвестна	рак кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	очень часто	лейкопения, тромбоцитопения
	часто	анемия, панцитопения, миелосупрессия, агранулоцитоз
	нечасто	носовое кровотечение
	редко	мегалобластная анемия
	очень редко	апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия (частично обратимая), лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые), тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, иммуносупрессия
	очень редко	гипогаммаглобулинемия
Нарушения метаболизма и питания	нечасто	сахарный диабет
Психические нарушения	нечасто	депрессия
	редко	транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность

Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль, вертиго (головокружение)
	часто	сонливость, парестезия
	нечасто	гемипарез, спутанность сознания
	редко	парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазия, лейкоэнцефалопатия
	очень редко	миастения, боль в конечностях, извращение вкуса (металлический привкус во рту), острый асептический менингит, менингизм (паралич, рвота), бессонница, синдромы поражения черепно-мозговых нервов
	частота неизвестна	нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повышенное давление спинномозговой жидкости, энцефалопатия, звон в ушах
Нарушения со стороны органа зрения	часто	конъюнктивит
	редко	нарушения зрения (частично тяжелые), тяжелый тромбоз вен сетчатки
	очень редко	периорбитальный отек, блефарит, слезотечение и светобоязнь, преходящая слепота, потеря зрения
	частота неизвестна	ретинопатия
Нарушения со стороны сердца	очень редко	перикардит, тампонада полости перикарда, выпот в полость перикарда
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 с летальным исходом, 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, остановка дыхания, апноэ, тромбоэмболия легочной артерии
	очень редко	хроническая интерстициальная болезнь легких, реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождающиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах)
	частота неизвестна	боль в груди, гипоксия, носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение**
Желудочно-кишечные нарушения*	очень часто	потеря аппетита, диарея (особенно в первые 2–48 часов после начала лечения), боль в области живота, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 часов после начала лечения)
	нечасто	изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, кровотечение из ЖКТ, панкреатит

	редко	энтерит, гингивит, мелена, синдром мальабсорбции
	очень редко	гематемезис (кровавая рвота), токсический мегаколон
	частота неизвестна	неинфекционный перитонит, перфорация кишечника, глоссит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	очень часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови
	нечасто	гепатотоксичность, жировой гепатоз печени, развитие стеатоза, хронического фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия
	редко	острый гепатит
	очень редко	острый некроз печени, острая дистрофия печени (в т.ч. на фоне острого герпетического гепатита), печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	очень часто	алопеция
	часто	экзантема, эритема, зуд кожных покровов, фоточувствительность, изъязвление кожи
	нечасто	злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона*), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла*) в виде тяжелых токсических эффектов: герпетиформные высыпания на коже, некроз кожи, эксфолиативный дерматит, крапивница, нодулез, усиление пигментации кожи, замедление заживления ран. На фоне терапии метотрексатом возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков вследствие воздействия УФ излучения.
	редко	акне, петехии, экхимозы, многоформная эритема, эритематозная сыпь, усиление пигментации ногтей, онихолиз
	очень редко	фурункулез, телеангиоэктазия, острая паронихия
	частота неизвестна	лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), дерматит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	артралгия, миалгия, остеопороз
	редко	стрессовый перелом
	частота неизвестна	остеонекроз, остеонекроз челюсти (вследствие лимфопролиферативных заболеваний)
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
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	нечасто	аномалии развития плода
	редко	преждевременное прерывание беременности
	очень редко	гибель плода

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	вагинит и изъязвление слизистой оболочки влагалища
	редко	преходящая олигоспермия, проходящие нарушения менструального цикла
	очень редко	нарушения сперматогенеза/овогенеза*, импотенция, бесплодие*, потеря либидо, патологические влагалищные выделения, гинекомастия
	частота неизвестна	урогенитальная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	повышенная утомляемость, недомогание
	нечасто	лихорадка
	частота неизвестна	озноб

* см. раздел 4.4.

** описано при применении метотрексата у пациентов с основным ревматологическим заболеванием

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Исходя из пострегистрационных данных, передозировка метотрексатом обычно возникала после перорального использования, однако может происходить и при в/в или внутримышечном (в/м) введении. В сообщениях о пероральной передозировке сообщалось о случайном приеме недельной дозы ежедневно (общая доза или разделенная на несколько однократных доз).

Симптомы

Главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения и со стороны пищеварительной системы (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, миелосупрессия, мукозит, стоматит, язвы в ротовой полости, тошнота, рвота, изъязвления и кровотечения в ЖКТ). В некоторых случаях симптомов токсичности не было. Также имеются сообщения о летальном исходе в результате передозировки. В этих случаях дополнительно сообщалось о сепсисе, септическом шоке, почечной недостаточности и апластической анемии.

Лечение

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты. При случайной передозировке не позже, чем через 4–5 часов после применения метотрексата, вводят кальция фолинат (в/в или в/м) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10 ммоль/л. При значительной

передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи ($\text{pH} > 7$) 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоопухолевое, цитостатическое средство 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 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 неизвестен. Возможно, это действие обусловлено иммуносупрессивными свойствами метотрексата.

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 применения метотрексата для лечения псориаза.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание при пероральном приеме зависит от дозы. Средняя биодоступность – 60 %. Всасывание снижается при приеме в дозах, превышающих 80 мг/м^2 , возможно, связано с эффектом насыщения. У детей с лейкозом абсорбция варьирует от 23 % до 95 %. Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) метотрексата при пероральном приеме – 4 часа. Пища замедляет всасывание и снижает C_{max} метотрексата в плазме.

Распределение

Связь с белками плазмы – 50 %, преимущественно с альбумином.

При приеме в терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер (после интратекального введения в спинномозговой жидкости достигаются высокие концентрации). Проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

После перорального применения частично биотрансформируется кишечной микрофлорой, основная часть – в печени с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина.

Элиминация

$T_{1/2}$ метотрексата у пациентов, получающих препарат в дозах менее 30 мг/м², в начальной фазе составляет 2–4 часа, а в конечной фазе – 3–10 часов при применении малых доз и 8–15 часов при применении больших доз метотрексата. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения метотрексата могут быть значительно удлиненны.

Почечная экскреция является основным путем выведения и зависит от дозы и способа введения. 80–90 % выводится в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 часов. Небольшое количество (не более 10 % от введенной дозы) выделяется с желчью, с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

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.

Дети

У детей биодоступность варьирует от 23 % до 95 %. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) метотрексата в плазме крови варьирует от 0,67 до 4 часов при приеме дозы 15 мг/м². Абсорбция метотрексата у детей снижается при приеме доз выше 40 мг/м². $T_{1/2}$ составляет 0,7–5,8 часа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
кальция стеарат
кросповидон
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
тальк

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя азорубин (кармуазин) Е 122

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 50 таблеток во флакон полимерный с крышкой. Свободное пространство во флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической. На флаконы наклеивают этикетки.

Каждый флакон, 5 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Остатки препарата Метотрексат-СЗ должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Тел/факс: +7 (495) 137-80-22

Электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Ломоносовский, с.п. Низинское, тер. Производственно-административная зона Кузнецы, ул. Аптекарская, зд. 2, лит. Е

Тел/факс: +7 (812) 409-11-11

Электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метотрексат-СЗ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>