

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат-Эбеве, 100 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

Каждый миллилитр концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг метотрексата (в виде метотрексата динатрия).

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 500 мг метотрексата (в виде метотрексата динатрия).

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 1000 мг метотрексата (в виде метотрексата динатрия).

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 5000 мг метотрексата (в виде метотрексата динатрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор оранжево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Метотрексат-Эбеве показан к применению у взрослых и детей для лечения следующих заболеваний:

- острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты);
- неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому;
- остеогенная саркома и саркома мягких тканей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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.

Режим дозирования

Применяют следующие режимы дозирования (представленные схемы лечения приводятся исключительно в качестве примеров):

Острые лейкозы (лимфобластный и миелобластный варианты) и неходжкинские лимфомы: 200–500 мг/м² путем внутривенной инфузии 1 раз в 2–4 недели.

Высокодозная терапия острого лимфобластного лейкоза, неходжкинских лимфом, остеогенной саркомы и саркомы мягких тканей: 1–12 г/м² в виде 3–24 часовой внутривенной инфузии каждые 1–3 недели с обязательным последующим введением кальция фолината, которое обычно начинают через 24 часа после начала инфузии метотрексата и вводят каждые 6 часов в дозе 3–40 мг/м² (обычно 15 мг/м²) и выше в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови в течение 48–72 часов (см. инструкцию по применению кальция фолината).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При применении препарата Метотрексат-Эбеве у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется коррекция дозы. При клиренсе креатинина более 80 мл/мин нет необходимости в коррекции дозы; при клиренсе креатинина равном 80 мл/мин рекомендуемую дозу препарата следует снизить на 25 %; при клиренсе креатинина равном 60 мл/мин рекомендуемую дозу препарата следует снизить на 37 %; при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин применять препарат не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

При лечении пациентов детского возраста следует руководствоваться педиатрическими лечебными протоколами.

Способ применения

Препарат Метотрексат-Эбеве в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий применяется только внутривенно.

Препарат Метотрексат-Эбеве в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг/мл) не пригоден для интратекального, внутримышечного или внутриартериального введения.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к метотрексату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность;

- злоупотребление алкоголем;
- 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 ВИЧ-инфекция;
- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;
- язвы ротовой полости, язвы желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- беременность;
- период кормления грудью;
- одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью при наличии у пациентов нарушения функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, сахарного диабета, ожирения и предшествующей терапии гепатотоксическими препаратами, дегидратации, асцита, угнетения костномозгового кроветворения, плеврального или перитонеального выпота, паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы – риск развития тяжелого генерализованного заболевания (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с 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 желудочно-кишечного тракта, предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (рН мочи менее 7) у детей и пожилых пациентов.

Особые указания

Препарат Метотрексат-Эбеве 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-Эбеве ~~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.~~

Перед началом лечения препаратом Метотрексат-Эбеве 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, клиренс креатинина 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 день с последующим восстановлением.

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

Следует учитывать истощение костномозгового резерва в состоянии после лечения препаратами с кумулятивной миелотоксичностью, а также облучения, в том числе и костного мозга. Это может привести к повышению чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением системы кроветворения.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве (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-Эбеве 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-Эбеве 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-Эбеве. Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве 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-Эбеве экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) 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 клиренс креатинина. 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 не следует проводить при значениях концентрации креатинина в сыворотке крови выше 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, нестероидными противовоспалительными препаратами (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 абсолютно необходимо достаточное внутривенное обеспечение жидкостью и подщелачивание мочи ($\text{pH} \geq 7$).

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-Эбеве соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении легких с возможностью летального исхода. В таких случаях препарат Метотрексат-Эбеве 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-Эбеве, 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). 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 язвенного 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-Эбеве 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 инсулин-зависимым 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.

Недостаточность фолиевой кислоты может усиливать токсическое действие метотрексата (см. раздел 4.5.).

Одновременно 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 фолатов может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂ особенно у взрослых в возрасте старше 50 лет.

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

Дегидратация также может потенцировать токсическое действие препарата Метотрексат-Эбеве, 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-Эбеве 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 °C) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Препарат Метотрексат-Эбеве может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих препарат Метотрексат-Эбеве 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-Эбеве необходимо исключить беременность. Препарат Метотрексат-Эбеве обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия препаратом Метотрексат-Эбеве сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии препаратом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии препаратом Метотрексат-Эбеве и на протяжении 6 месяцев после ее завершения женщинам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии препарата Метотрексат-Эбеве на репродуктивность и развитие плода. Препарат также может демонстрировать генотоксичность. Мужчины репродуктивного возраста должны быть предупреждены об имеющихся рисках, не рекомендуется планирование зачатия во

время лечения и в течение 3 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.

У некоторых пациентов, принимающих метотрексат, наблюдалась фоточувствительность, проявляющаяся как чрезмерная реакция в виде солнечного ожога (см. раздел 4.8). Следует избегать воздействия интенсивного солнечного или ультрафиолетового (УФ) облучения, если нет медицинских показаний. Пациентам следует использовать надлежащие солнцезащитные средства для защиты от интенсивного солнечного облучения.

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного и УФ-облучения. 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 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 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 ч, 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 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.

Также описаны случаи развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимающих метотрексат, в основном в сочетании с другими

иммуносупрессивными препаратами. ПМЛ может заканчиваться летальным исходом и должна приниматься во внимание при дифференциальной диагностике пациентов с иммуносупрессией, у которых была впервые выявлена или было отмечено ухудшение неврологической симптоматики.

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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл концентрата, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дети

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вероятность гепатотоксичного 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 повышения 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.

Одновременное применение *метамизола* и метотрексата может усилить гематотоксическое действие метотрексата, особенно у пожилых пациентов. Поэтому следует избегать их совместного применения.

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.

Применение *прокарбазина* во время терапии высокими дозами метотрексата повышает риск нарушения функции почек.

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

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

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 при одновременном применении метотрексата токсичность метотрексата может быть увеличена на фоне применения *дериватов амидопирина, парааминобензойной кислоты, барбитуратов, доксорубицина, пероральных контрацептивов, фенилбутазона, фенитоина, пробенецида, салицилатов, сульфонамидов, тетрациклинов, транквилизаторов, препаратов сульфонилмочевины, пенициллинов, пристиамицина и хлорамфеникола*. Поэтому при совместном применении метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

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

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 иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном применении с *живой вакциной* могут развиваться тяжелые антигенные реакции.

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

Проведение анестезии с использованием *оксида азота* (дinitроген 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 этих препарата.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

У женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность.

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

Женщинам, применяющим метотрексат по онкологическим показаниям, следует рекомендовать планировать беременность минимум через 1–2 года после прекращения лечения.

Если все же беременность возникла во время этого периода, или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинскую оценку рисков и вреда для ребенка, 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.

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.

Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение 3 месяцев после него не следует планировать зачатие.

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 аборт, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

- Спонтанные аборт 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 нормальном протекании беременности.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на детей, находящихся на грудном вскармливании, 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. Нет данных, накапливается ли метотрексат в сперме. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода в случае лечения мужчин низкими дозами метотрексата (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз данных недостаточно 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 быть донорами спермы во время лечения или в течение 3 месяцев после отмены метотрексата.

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

Из-за вероятности проявления таких нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, как сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и вертиго (головокружение), 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.

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 ч после применения метотрексата), повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина, алоpecia, сниженный клиренс креатинина, повышенная утомляемость и недомогание.

Язвенный стоматит обычно является первым признаком токсичности.

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: 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).

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*;

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

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

нечасто: злокачественные лимфомы*;

очень редко: синдром лизиса опухоли*;

частота неизвестна: рак кожи (см. раздел 4.5.).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы**

очень часто: лейкопения, тромбоцитопения;

часто: анемия, панцитопения, миелосупрессия, агранулоцитоз;

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: от аллергических реакций 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/гипестезия;

нечасто: гемипарез, спутанность сознания, судороги (при парентеральном использовании), лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия* (при парентеральном использовании);

редко: парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, миелопатия (после люмбального введения);

очень редко: миастения и боль в конечностях, извращение вкуса (металлический привкус во рту), острый асептический менингит, менингизм (паралич, рвота), синдромы поражения черепно-мозговых нервов, бессонница;

частота неизвестна: нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повышение давления спинномозговой жидкости.

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 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 ч после начала лечения), боль в области живота, тошнота и рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 ч после начала лечения), диспепсия;

нечасто: изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечение в 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), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), 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), острая печеночная недостаточность, острый некроз печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

очень часто: алопеция;

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

нечасто: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона)*, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)*; в виде тяжелых токсических эффектов: герпетиформные высыпания на коже, крапивница, усиление пигментации кожи, нодулез, замедление заживления ран; реакции фоточувствительности;

редко: акне, петехии, экхимозы, мультиформная эритема, эритематозная сыпь, пигментация ногтей, онихолиз;

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

редко: гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке 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: преходящие нарушения менструального цикла, преходящая олигоспермия;

очень редко: нарушения овогенеза/сперматогенеза*, бесплодие*, нарушения менструального цикла, потеря либидо, импотенция, 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, отеки.

*см. раздел 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефоны: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.

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

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи (*pH* более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный

интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых («high-flux») диализаторов.

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, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

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). При введении высоких доз (300 мг/кг массы тела) определялись плазменные концентрации метотрексата от 4 до 7 мкг/мл.

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

Метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в терапевтических дозах.

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 кумулируется в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов и может задерживаться в указанных органах в течение нескольких недель или месяцев.

Биотрансформация

Метотрексат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Основным метаболит 7-гидроксиметотрексат. Небольшое количество полиглутамат 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.

Элиминация

У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, период полувыведения составляет от 8 до 17 ч. Период полувыведения может быть до 4 раз продолжительнее у пациентов с плевральным выпотом, асцитом. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения метотрексата могут быть значительно удлинены.

От 80 до 90 % принятой дозы выводится в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч.

Около 5–20 % метотрексата и 1–5 % 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- натрия гидроксид,
- вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 5 мл, 10 мл и 50 мл во флаконы из бесцветного стекла (тип 1, Евр. Ф.), закупоренные резиновой пробкой (Евр. Ф.) под алюминиевой обкаткой, с отверстием для иглы в центре, закрытые защитной полипропиленовой крышкой.

Вторичная упаковка

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 5 или 10 флаконов, помещенных в пластиковые контейнеры «Onco-Safe», которые предназначены для безопасного транспортирования и использования препарата, вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

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

Особые меры предосторожности

Следует избегать **контакта кожи и слизистых** с метотрексатом. В случае загрязнения пораженные участки следует немедленно промыть большим количеством воды.

Утилизация

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузии препарата Метотрексат-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д.

Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010328)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Метотрексат-Эбеве доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.