

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**07.11.2018 № 2032**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/7608/01/01**  
**№ UA/7608/01/02**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МЕТОТРЕКСАТ ОРІОН**  
**(METHOTREXATE ORION)**

**Склад:**

*діюча речовина:* метотрексат;

1 таблетка містить 2,5 мг або 10 мг метотрексату еквівалент метотрексату безводного;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 2,5 мг:* жовтого кольору, круглі, опуклі, без оболонки, з написом «М 2,5» з одного боку;

*таблетки по 10 мг:* жовтого кольору, капсулоподібної форми, без оболонки, з насічкою та написом «М 10» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти. Код АТХ L01B A01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Метотрексат (4-аміно-10-метилфолієва кислота) – це антагоніст фолієвої кислоти, що інгібує відновлення фолієвої кислоти та ріст клітин тканини. Метотрексат конкурентно пригнічує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, який необхідний для синтезу ДНК та реплікації клітин. У результаті поліглютамації метотрексату, спричиненої ензимом фолілполіглютамілатом, тривалість цитотоксичного ефекту діючої речовини у клітинах збільшується. Метотрексат є фазоспецифічною речовиною, основна дія якої спрямована на S-фазу мітозу клітин. Як правило, найбільш ефективно він діє на активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні клітини, кістковий мозок, клітини плода, епітелій шкіри, слизову оболонку ротової порожнини та кишечника, а також клітини сечового міхура. Оскільки проліферація злоякісних клітин є вищою, ніж більшості нормальних клітин, метотрексат може уповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не спричиняючи при цьому необоротних уражень нормальної тканини.

*Фармакокінетика.*

Ефект перорально прийнятого метотрексату залежить від величини дози. Пікові концентрації у сироватці крові досягаються у межах 1–2 годин. Зазвичай доза метотрексату 30 мг/м<sup>2</sup> або менше абсорбується швидко та повністю. Абсорбція доз, що перевищують 80 мг/м<sup>2</sup>, неповна. Приблизно половина абсорбованого метотрексату оборотно зв'язується з білками сироватки крові, проте легко розподіляється у тканини. Виведення відбувається за трифазною схемою. У першій фазі метотрексат розподіляється в організмі, у другій – відбувається ниркова екскреція, і у третій він потрапляє в ентерогепатичний кровообіг. Екскретується переважно нирками.

Приблизно 41 % дози виводиться у незмінену вигляді з сечею у межах перших 6 годин, 90 % – за 24 години. При порушенні ниркової функції концентрація метотрексату в сироватці крові та тканинах може швидко збільшитися.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Активний ревматоїдний артрит у дорослих.

Поширений хронічний псоріаз, особливо у пацієнтів літнього віку та інвалідів, у разі недостатньої ефективності інших видів терапії.

Гострий лімфоцитарний лейкоз (підтримуюча терапія).

### ***Протипоказання.***

Значні порушення функції печінки.

Значні порушення функції нирок.

Раніше діагностовані патологічні зміни клітин крові, зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія.

Алкоголізм.

Тяжкі, гострі або хронічні інфекції, імунодефіцитні стани.

Вагітність та період годування груддю.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Вакцинація живими вакцинами протипоказана у період лікування метотрексатом.

Виразки ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Після абсорбції метотрексат частково зв'язується з альбуміном сироватки крові. Певні лікарські засоби (наприклад саліцилати, сульфонаміди, фенітоїн, деякі антибіотики, такі як пеніциліни, тетрацикліни, хлорамфенікол, ципрофлоксацин та цефалотин) зменшують це зв'язування. У таких випадках при сумісному застосуванні може підвищитися токсичність метотрексату. Оскільки пробенецид та слабкі органічні кислоти, наприклад петльові діуретики, а також піразоли знижують канальцеву секрецію, слід бути обережним при застосуванні цих лікарських засобів разом із метотрексатом.

Необхідно уникати застосування у комбінації з метотрексатом інших потенційно нефро- та гепатотоксичних засобів (наприклад, сульфасалазін, лефлуномід, алкоголь). Слід бути особливо уважними при спостереженні за пацієнтами, які лікуються метотрексатом у комбінації з азатіоприном або ретиноїдами.

Одночасне застосування метотрексату та лефлуноміду може збільшити ризик панцитопенії.

НПЗЗ не слід застосовувати до або одночасно з високою дозою метотрексату. Існують повідомлення, що комбіноване застосування деяких НПЗЗ та високих доз метотрексату підвищує концентрацію метотрексату в сироватці крові та шлунково-кишкову і гематологічну токсичність. При застосуванні менших доз метотрексату ці лікарські засоби, як було виявлено в ході досліджень на тваринах, знижують канальцеву секрецію препарату та підвищують його токсичність. Проте пацієнти, хворі на ревматоїдний артрит, зазвичай добре переносять додаткову терапію НПЗЗ. Дози метотрексату, що застосовуються для лікування ревматоїдного артриту (7,5 мг/тиждень), не набагато нижчі за ті, що застосовуються для лікування псоріазу. Вищі дози можуть спричинити неочікувану токсичність.

Вітамінні препарати, що містять фолієву кислоту або її похідні, можуть змінити реакцію на метотрексат.

Існують повідомлення, що триметоприм/сульфаметоксазол у поодиноких випадках підвищував супресію кісткового мозку через підвищений антифолатний ефект.

Повідомляли про супресію кісткового мозку та знижені концентрації фолатів при супутньому застосуванні триамтерену та метотрексату.

Є повідомлення, що супутнє застосування метотрексату та омепразолу подовжує виведення метотрексату нирками. При супутньому застосуванні інгібіторів протонної помпи, таких як омепразол або пантопарзол, може виникнути їх взаємодія.

Метотрексат може знижувати кліренс теофіліну. Слід стежити за концентрацією теофіліну при його застосуванні у комбінації з метотрексатом.

Метотрексат підвищує рівень меркаптопурину у плазмі крові. Супутнє застосування

метотрексату та меркаптопурину може потребувати корекції дози.

Вакцинація живими вакцинами під час терапії метотрексатом протипоказана через загрозу тяжких та летально небезпечних інфекцій.

Цитотоксичні препарати можуть зменшувати всмоктування фентоїну, що може знижувати ефективність фентоїну та підвищувати ризик нападів. Вплив фентоїну на печінковий метаболізм може зменшувати ефективність цитотоксичних препаратів або збільшувати токсичність.

Циклоспорин може потенціювати силу дії та токсичний ефект метотрексату. Супутнє застосування цих препаратів пов'язане з ризиком імуносупресії та лімфопроліферації.

### ***Особливості застосування.***

Метотрексат може призначати тільки лікар з досвідом проведення терапії антиметаболітами.

Одночасне застосування гепатотоксичних або гематотоксичних протиревматичних препаратів, таких як лефлуномід, не рекомендовано.

Були зареєстровані летальні випадки гострого та хронічного інтерстиціального пневмоніту, асоційованого з еозинофілією. Типові симптоми: задишка, кашель (особливо сухий, непродуктивний) та гарячка. Пацієнтів необхідно проінформувати про можливий пневмоніт та обов'язкове негайне звернення до лікаря при виникненні стійкого кашлю або задишки.

Якщо у пацієнта є пульмонологічні симптоми, лікування метотрексатом слід припинити для виключення інфекції. Якщо є підозра, що захворювання легень спричинено метотрексатом, слід розпочати лікування кортикостероїдами. Лікування метотрексатом слід припинити.

Лікування псоріазу метотрексатом слід обмежити і застосовувати при тяжкому, неконтрольованому та виснажливому псоріазі, що не дає достатньої відповіді на інші види лікування. Застосування метотрексату слід розпочати тільки після підтвердження діагнозу за допомогою біопсії та/або після консультації з дерматологом.

При лікуванні псоріазу метотрексатом були зареєстровані летальні випадки.

Слід з великою обережністю застосовувати метотрексат пацієнтам з інфекціями, виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки, виразковим колітом або виснаженням, пацієнтам дуже молодого або літнього віку. Якщо у процесі лікування виникла глибока лейкопенія, можлива загроза бактеріальної інфекції.

Перед початком терапії метотрексатом лікар повинен повідомити пацієнту про можливі тяжкі, навіть летальні токсичні реакції, що асоціюються з терапією метотрексатом. Пацієнтам слід розповісти про симптоми інтоксикації та порадити їм негайно звертатися до лікаря при їх появі. Під час терапії слід ретельно стежити за станом пацієнтів, які лікуються метотрексатом.

Пацієнтам також слід наголосити на важливості регулярних контрольних обстежень та лабораторних аналізів.

При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу лікарського засобу або припинити лікування. Крім того, слід розглянути необхідність застосування кальцію фолінату та/або періодичного гемодіалізу з діалізатором з високою інтенсивністю потоку.

Діарея та афтозний стоматит є поширеними токсичними реакціями, при їх появі лікування слід припинити через ризик розвитку геморагічного ентериту або летально небезпечної перфорації кишечника.

Пацієнта слід чітко проінформувати про те, що при лікуванні псоріазу та ревматоїдного артриту препарат слід застосовувати 1 раз на тиждень. Лікар, якщо вважає за потрібне, може вказати у рецепті день тижня, коли слід приймати препарат. Пацієнт повинен усвідомити, наскільки важливо дотримуватися прийому препарату 1 раз на тиждень, а неправильне щоденне застосування може призвести до тяжких токсичних реакцій.

На початку лікування слід провести такі обстеження: розгорнутий аналіз крові, дослідження функції печінки та нирок, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки. При лікуванні ревматоїдного артриту та псоріазу рекомендується проводити такі контрольні тести: гематологічні обстеження 1 раз на місяць, перевірка функції печінки та нирок з інтервалом 1–3 місяці. При значному зниженні кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування слід негайно припинити. Пацієнт повинен повідомити про інші симптоми, що вказують на наявність інфекції. Будь-які інфекції необхідно вилікувати перед початком терапії метотрексатом.

При лікуванні онкологічного захворювання контрольні обстеження слід проводити частіше. При наявності ризику значного підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові, наприклад, через високу дозу або зневоднення, гематологічні обстеження і перевірку функції печінки та нирок, у разі необхідності слід проводити частіше. Під час терапії високими дозами метотрексату слід також перевіряти лужність сечі.

Виведення метотрексату знижене у пацієнтів із недостатністю ниркової функції, асцитом або плевральним випотом. Ці пацієнти потребують особливо ретельного моніторингу, їм може знадобитися зниження дози метотрексату або припинення терапії метотрексатом. Плевральний випіт та асцит повинні бути дреновані до початку лікування метотрексатом.

При довготривалому лікуванні пацієнтів із ревматоїдним артритом або псоріазом слід звертати увагу на підвищений ризик ушкодження печінки. Метотрексат може проявляти гепатотоксичну дію, але зазвичай тільки після довготривалого застосування. Були зафіксовані випадки атрофії, жирової дегенерації, некрозу, цирозу та перипортального фіброзу печінки. До факторів ризику тяжкого ураження печінки належать захворювання печінки в анамнезі, завищені показники печінкових проб, вживання алкоголю. Через гепатотоксичну дію метотрексату слід по можливості уникати інших гепатотоксичних засобів під час лікування. Слід уникати або різко зменшити вживання алкоголю. Ризик токсичного впливу на печінку підвищений у хворих, які застосовують інсулін.

#### Дослідження функцій печінки.

Особливу увагу слід звернути на ознаки ураження печінки. Лікування не слід розпочинати або необхідно припинити вже розпочате лікування при відхиленні від норми рівня печінкових проб або біопсії печінки.

Функції печінки зазвичай нормалізуються протягом 2 тижнів, після чого можна розглянути продовження терапії. Біопсія печінки є єдиним надійним методом визначення ступеня ураження печінки, і її результат слід взяти до уваги під час прийняття рішення про лікування.

#### Моніторинг рівня сироваткових печінкових ферментів.

Короткочасне підвищення рівня печінкових ферментів у 2-3 рази порівняно з верхньою межею норми було зафіксоване у 13-20 % пацієнтів. Якщо рівень печінкових ферментів неодноразово підвищується, слід зменшити дозу або припинити лікування. Необхідно стежити за рівнем печінкових ферментів, особливо у пацієнтів, які одночасно приймають інші гепатотоксичні або мієлотоксичні засоби (наприклад лефлуномід).

#### Пацієнти з ризиком порушення функцій печінки.

Первинні фактори ризику: надмірне вживання алкоголю, неодноразове підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції печінки в анамнезі, у т.ч. хронічний, аутоімунний або вірусний гепатит, спадкові порушення функції печінки.

Вторинні фактори ризику: цукровий діабет, ожиріння, вплив гепатотоксичних агентів в анамнезі.

Оскільки невелика кількість пацієнтів припиняє лікування з різних причин після 2-4 місяців терапії, пацієнтам із високим ризиком слід провести першу біопсію протягом 3-6 місяців після початку лікування.

Біопсія печінки рекомендована протягом лікування пацієнтам з підвищенням лабораторних показників (АСТ або АЛТ більш ніж у 2 рази). Ця рекомендація також стосується пацієнтів без схильності до порушень функції печінки.

Біопсія печінки не обов'язкова у таких випадках: літній вік, гострий перебіг хвороби, протипоказання до біопсії (порушення серцевої функції, зміни показників згортання крові), очікувано коротка тривалість життя.

Необхідність біопсії печінки слід оцінювати у кожному конкретному випадку та дотримуватися національних рекомендацій.

#### Нирки.

Метотрексат переважно виділяється нирками. Слід ретельно стежити за функцією нирок під час та після лікування. Порушення функції нирок можливе у результаті значного накопичення метотрексату або навіть ушкодження нирок. Слід бути обережними при нирковій недостатності.

Дозу метотрексату слід зменшити для пацієнтів із нирковою недостатністю. Високі дози

можуть призвести до осадження метотрексату або його метаболітів у ниркових каналцях. Рекомендованими профілактичними заходами є достатня гідратація та алкалізація сечі до рівня рН 6,5-7 із внутрішньовенним або оральним застосуванням бікарбонату натрію (5×625 мг у таблетках кожні 3 години) або ацетазоламід (500 мг внутрішньо 4 рази на добу).

Значна ниркова недостатність є протипоказанням до терапії метотрексатом.

#### Імунна система.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінити реакцію на вакцинацію та результати імунологічних тестів. Під час терапії слід уникати вакцинації живими вакцинами.

Імуносупресивний ефект метотрексату слід враховувати, якщо для пацієнта необхідне збереження імунної відповіді.

Особливу увагу слід приділяти у випадках неактивних хронічних інфекцій (таких як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через можливість їх потенційної активації. У пацієнтів із пухлинами, що швидко ростуть, терапія метотрексатом може спровокувати синдром «розпаду пухлини».

У пацієнтів, які застосовують низькі дози метотрексату, можуть виникнути злоякісні лімфоми.

У таких випадках лікування слід припинити. Якщо лімфома не зникає, слід розпочати цитостатичну терапію.

Супутнє застосування метотрексату та радіотерапії може підвищити ризик некрозу м'яких тканин та кісток.

Оскільки випадки енцефалопатії/лейкоенцефалопатії мали місце в онкологічних хворих, які отримували метотрексат, це не виключає виникнення таких випадків у пацієнтів, які приймають метотрексат за показаннями відмінних від ракових.

Терапія високими дозами метотрексату повинна супроводжуватися застосуванням фолінату кальцію. Під час застосування фолінату кальцію, гідратації та алкалізації сечі у пацієнта необхідно постійно контролювати потенційні токсичні ефекти та виведення метотрексату.

Терапію фолінатом кальцію слід припинити, коли концентрація метотрексату в сироватці крові нижче  $5 \times 10^{-8}$  М. При підвищенні концентрації креатиніну в сироватці крові дозу фолінату кальцію слід збільшити.

Серйозні побічні ефекти та летальні випадки були зареєстровані при одночасному прийомі метотрексату та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

При лікуванні метотрексатом ревматоїдного артриту можна продовжувати лікування ацетилсаліциловою кислотою та НПЗЗ, а також невеликими дозами стероїдів. Проте слід враховувати, що супутнє застосування НПЗЗ та метотрексату може становити підвищений ризик розвитку токсичності. Для пацієнтів із терапевтичною реакцією на лікування метотрексатом дозу стероїдів можна поступово знижувати.

Взаємодія між метотрексатом та іншими протиревматичними засобами, такими як золото, пеніциламін, гідроксихлорохін, сульфасалазин або іншими цитотоксичними засобами вивчена не повністю, а їх сумісне застосування може підвищити ризик частоти побічних реакцій.

Одночасне застосування метотрексату з антагоністами фолатів, такими як триметоприм, сульфаметоксазол, у рідкісних випадках може спричинити гостру мегалобластну панцитопенію. Гостра інтоксикація, спричинена метотрексатом, може потребувати терапії фолієвою кислотою.

Метотрексат може спричинити побічні реакції з боку сечовивідної системи, такі як цистит та гематурія.

Чоловіків та жінок, які лікуються метотрексатом, слід проінформувати про несприятливу дію препарату на репродуктивну систему. Були зареєстровані вади розвитку яйцеклітин та сперми, олігоспермія, порушення менструального циклу та безпліддя.

Метотрексат може спричинити зниження фертильності, олігоспермію, розлади менструального циклу та аменорею протягом лікування та на короткий період після припинення терапії. Було виявлено тератогенний ефект метотрексату; це спричиняло ембріотоксичний ефект, спонтанний аборт, внутрішньоутробну загибель плоду та/або вроджені вади розвитку плоду. Метотрексат не рекомендований для жінок репродуктивного віку, якщо немає відповідних доказів, що користь застосування очікувано перевищує потенційний ризик. Метотрексат не слід призначати при псоріазі вагітним жінкам.

### Чоловіча фертильність.

Метотрексат може бути генотоксичним. Чоловіки, які приймають метотрексат, повинні використовувати контрацептивні засоби, оскільки було виявлено, що метотрексат збільшує кількість дефектних сперматозоїдів. Слід уникати запліднення впродовж щонайменше 6 місяців після лікування. У випадку прийому високих доз метотрексату для лікування раку рекомендований період контрацепції становить 2 роки.

Оскільки метотрексат може призвести до тяжких та необоротних патологічних змін утворення сперми, чоловікам слід дізнатися про можливість консервації сперми до початку лікування.

Репродуктивний ризик, спричинений лікуванням, слід обговорити з пацієнтами репродуктивного віку.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Під час лікування метотрексатом необхідно уникати надмірного вживання напоїв, які містять кофеїн і теофілін (кава, солодкі напої, що містять кофеїн, чорний чай).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Період вагітності.*

Застосування метотрексату протипоказане у період вагітності. Є свідчення про тератогенний вплив на людину та кілька видів тварин (вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи та кінцівок). У жінок репродуктивного віку вагітність слід виключити належними методами, такими як тест на вагітність, до початку лікування метотрексатом.

Пацієнтам, які лікуються метотрексатом, слід порадити застосовувати надійну контрацепцію під час терапії та впродовж щонайменше 6 місяців після її завершення. У випадку прийому високих доз метотрексату для лікування раку період уникнення вагітності повинен становити 2 роки. Жінок репродуктивного віку потрібно детально проінформувати про ризик для плода, якщо вони завагітніють під час лікування метотрексатом.

Проте якщо пацієнтка завагітніла протягом цього часу, її слід проінформувати про ризики та потенційний вплив на розвиток дитини. Також вона повинна отримати генетичну консультацію.

Оскільки метотрексат може бути генотоксичним, жінки, які планують вагітність, повинні отримати генетичну консультацію до початку лікування.

*Період годування груддю.*

Годування груддю протипоказане при терапії метотрексатом, оскільки метотрексат проникає у грудне молоко і може спричинити інтоксикацію у немовляти.

Слід припинити годувати груддю до того, як буде розпочато лікування.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Під час лікування метотрексатом можуть виникнути симптоми з боку центральної нервової системи, такі як підвищена втомлюваність та запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки ковтати не розжовуючи за 1 годину до або через 1,5–2 години після прийому їжі.

Таблетку по 10 мг можна розділити на рівні дози.

Лікування препаратом потрібно здійснювати під наглядом лікаря-онколога, дерматолога або ревматолога, а також терапевта.

*Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі*

*Псоріаз.* Рекомендована початкова доза – 7,5 мг на тиждень одноразово або у вигляді розділених доз (3 рази по 2,5 мг з інтервалами 12 годин).

*Ревматоїдний артрит.* Рекомендована початкова доза – 7,5 мг 1 раз на тиждень.

Терапевтичний ефект зазвичай відзначається вже в перші 6 тижнів лікування, після чого стан пацієнтів продовжує поліпшуватися ще 12 і більше тижнів. Якщо через 6–8 тижнів терапії ознак поліпшення, а також ознак токсичних ефектів немає, дозу можна поступово збільшувати на

2,5 мг на тиждень.

Зазвичай оптимальна тижнева доза становить 7,5–15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. Якщо після 8 тижнів лікування максимальною дозою ефекту немає, метотрексат слід відмінити. У разі досягнення терапевтичного ефекту продовжують лікування у мінімальних ефективних дозах. Оптимальна тривалість терапії метотрексатом поки що не визначена, однак попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років у разі продовження підтримуючої терапії. Після припинення лікування метотрексатом симптоми хвороби можуть повертатися через 3-6 тижнів.

#### *Дози при злоякісних онкологічних захворюваннях*

Метотрексат можна застосовувати перорально в дозах до 30 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Вищі дози необхідно вводити парентерально. При підтримуючій терапії гострого лімфолейкозу метотрексат застосовувати дітям перорально в дозах до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла на тиждень у поєднанні з внутрішньовенним та інтратекальним введенням для профілактики ураження центральної нервової системи.

#### *Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок*

Метотрексат необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок. Дози коригувати залежно від кліренсу креатиніну (при кліренсі > 50 мл/хв знижувати дозу немає потреби, при кліренсі 20-50 мл/хв дозу знижувати на 50 %, а при кліренсі < 20 мл/хв метотрексат не призначати).

#### *Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки*

Метотрексат призначати з великою обережністю (у разі нагальної потреби) пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними чи в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат протипоказано застосовувати при рівні білірубіну > 85,5 мкмоль/л.

#### *Лікування пацієнтів літнього віку*

Оскільки з віком погіршується функція печінки та нирок, а також знижуються резерви фолатів, доцільно зниження доз для пацієнтів літнього віку.

#### *Діти.*

Препарат застосовувати дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз (як підтримуюча терапія).

### **Передозування.**

Випадки передозування, у т.ч. летальні, були зареєстровані, коли метотрексат помилково приймали 1 раз на добу замість 1 разу на тиждень. У такому випадку зазвичай повідомляли про гематологічні та гастроентеральні симптоми.

Основна мішень метотрексату – органи кровотворення.

Фолінат кальцію ефективно нейтралізує пряму гематотоксичну дію метотрексату. Парентеральну терапію фолінатом кальцію слід розпочинати не пізніше ніж через 1 годину після застосування метотрексату. Доза фолінату кальцію має бути щонайменше такою ж, як і доза метотрексату, прийнята пацієнтом.

При значному передозуванні необхідна гідратація та алкалізація сечі для попередження осадження метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Як було виявлено, гемодіаліз або перитонеальний діаліз не впливає на виведення метотрексату. І навпаки, ефективного кліренсу метотрексату було досягнуто за допомогою періодичного гемодіалізу з діалізатором з високою інтенсивністю потоку.

Для визначення ефективної дози фолінату кальцію та тривалості терапії необхідний контроль за концентрацією метотрексату в сироватці крові.

### **Побічні реакції.**

Зазвичай частота і тяжкість побічних реакцій залежать від величини дози, частоти і способу застосування та тривалості лікування.

При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу або припинити терапію та вдатися до необхідних терапевтичних заходів, наприклад застосувати кальцію фолінат.

Найпоширенішими побічними реакціями, спричиненими метотрексатом, є супресія кісткового

мозку, яка проявляється як лейкопенія, та ушкодження слизової оболонки: виразковий стоматит, нудота та інші шлунково-кишкові розлади. Ці побічні реакції зазвичай є оборотними та зникають приблизно через 2 тижні після зниження одноразової дози метотрексату або збільшення інтервалу між прийомами та/або застосування фолінату кальцію. До інших побічних реакцій, що часто виникають, належать, наприклад, нездужання, підвищена втомлюваність, напади холоду та жару, запаморочення та зниження імунітету.

Метотрексат може спричинити синдром лізису пухлини у пацієнтів з постійно зростаючою пухлиною.

Метотрексат спричиняє побічні реакції найчастіше при високих та часто повторюваних дозах, наприклад, при лікуванні онкологічних захворювань.

Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні метотрексату, наводяться нижче відповідно до систем органів. Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: часто ( $>1/100$  та  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1000$  та  $<1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$  та  $<1/1000$ ), дуже рідко ( $<1/10000$ , включаючи поодинокі повідомлення).

#### Інфекції і інвазії.

*Часто:* інфекційні захворювання.

*Нечасто:* опортуністичні інфекції.

*Рідко:* оперізувальний лишай, сепсис.

#### Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

*Нечасто:* лімфома<sup>1</sup>.

#### З боку кровотворної та лімфатичної системи.

*Часто:* лейкопенія.

*Нечасто:* супресія кісткового мозку, тромбоцитопенія, анемія.

*Дуже рідко:* гіпогаммаглобулінемія.

#### З боку імунної системи.

*Нечасто:* реакції анафілактичного типу.

#### З боку ендокринної системи.

*Рідко:* цукровий діабет.

#### Психічні розлади.

*Рідко:* депресія, сплутаність свідомості.

#### З боку нервової системи.

*Часто:* головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність.

*Рідко:* геміпарез.

*Дуже рідко:* дратівливість, дизартрія, афазія, летаргія.

#### З боку органів зору.

*Дуже рідко:* кон'юнктивіт, нечіткість зору.

#### З боку серцево-судинної системи.

*Нечасто:* носова кровотеча.

*Рідко:* артеріальна гіпотензія, тромбоемболія.

*Дуже рідко:* перикардіальний випіт, перикардит, васкуліт.

#### З боку органів дихання.

*Нечасто:* пневмоніт, інтерстиціальний пневмоніт (може бути летальним), інтерстиціальний/легеневий фіброз.

*Рідко:* задишка.



*Дуже рідко:* пневмонія, спричинена *Pneumocysta carinii*, хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, плеврит, сухий кашель.

### З боку травного тракту<sup>2</sup>

*Часто:* стоматит, анорексія, нудота, блювання, діарея.

*Рідко:* гінгівіт, фарингіт, шлунково-кишкові виразки (включаючи виразки у ротовій порожнині) та кровотеча, ентерит.

*Дуже рідко:* гематемезис.

### З боку гепатобіліарної системи.

*Часто:* підвищені концентрації трансаміназ.

*Рідко:* гепатотоксичність, перипортальний фіброз, цироз печінки, гострий гепатит.

### З боку шкіри та підшкірної клітковини.

*Часто:* еритематозні висипання, алопеція.

*Нечасто:* свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*Рідко:* фотогіперчутливість, акне, депігментація, кропив'янка, мультиформна еритема, болючість псоріатичних ушкоджень, виразки на шкірі.

*Дуже рідко:* телеангіоектазії, фурункульоз, крововиливи у шкіру.

### З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини.

*Рідко:* остеопороз, артралгія, міалгія, збільшення ревматоїдних вузлів.

### З боку нирок та сечовидільної системи.

*Нечасто:* ниркова недостатність, нефропатія.

*Дуже рідко:* дизурія, азотемія, цистит, гематурія.

### З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

*Нечасто:* виразки піхви.

*Рідко:* зниження лібідо, імпотенція, порушення менструального циклу.

*Дуже рідко:* утворення дефектних яйцеклітин або сперматозоїдів, тимчасова олігоспермія, безпліддя, піхвова кровотеча, гінекомастія.

<sup>1</sup>Можуть бути оборотними.

<sup>2</sup>Тяжкі побічні реакції з боку травного тракту часто потребують зменшення дози. Виразковий стоматит та діарея потребують припинення терапії метотрексатом через можливість розвитку виразкового ентериту та перфорації кишечника, що може призвести до летального наслідку. Також повідомляли про такі побічні реакції, проте їх частота невідома: панцитопенія, агранулоцитоз, сепсис, що призводить до летального наслідку, викидень, порушення внутрішньоутробного розвитку плода, підвищений ризик токсичних реакцій (некроз м'яких тканин, остеонекроз) під час радіотерапії, еозинофілія, альвеоліт, конвульсії, тампонада серця, плевральний випіт, печінкова недостатність, гіперпігментація нігтів, гостра форма параніхії. Стан псоріатичних уражень може погіршитися через одночасний вплив метотрексату та ультрафіолетового випромінювання.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 30 або 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Оріонієтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

**Виробник.**

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Тенгстромінкату 8, 20360 Турку, Фінляндія/Tengstrominkatu 8, 20360 Turku, Finland.

Дата останнього перегляду. 07.11.2018.

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**07.11.2018 № 2032**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/7608/01/01**  
**№ UA/7608/01/02**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**МЕТОТРЕКСАТ ОРИОН**  
**(METHOTREXATE ORION)**

**Состав:**

*действующее вещество:* метотрексат;

1 таблетка содержит 2,5 мг или 10 мг метотрексата эквивалент метотрексата безводного;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, полисорбат 80, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки по 2,5 мг:* желтого цвета, круглые, выпуклые, без оболочки, с надписью «М 2,5» с одной стороны;

*таблетки по 10 мг:* желтого цвета, капсуловидной формы, без оболочки, с насечкой и надписью «М 10» с одной стороны.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антинеопластические средства. Антиметаболиты. Структурные аналоги фолиевой кислоты. Код АТХ L01B A01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Метотрексат (4-амино-10-метилфолиевая кислота) – это антагонист фолиевой кислоты, ингибирующий восстановление фолиевой кислоты и рост клеток ткани. Метотрексат конкурентно угнетает фермент дигидрофолатредуктазу, предотвращая восстановление дигидрофолата до тетрагидрофолата, который необходим для синтеза ДНК и репликации клеток. В результате полиглутамации метотрексата, вызванной энзимом фолилполиглутамилатом, продолжительность цитотоксического эффекта действующего вещества в клетке увеличивается. Метотрексат является фазоспецифическим веществом, основное действие которого направлено на S-фазу митоза клеток. Как правило, наиболее эффективно он действует на активно пролиферирующие ткани, такие как злокачественные клетки, костный мозг, клетки плода, эпителий кожи, слизистую оболочку ротовой полости и кишечника, а также клетки мочевого пузыря. Поскольку пролиферация злокачественных клеток выше, чем большинства нормальных клеток, метотрексат может замедлять пролиферацию злокачественных клеток, не вызывая при этом необратимых поражений нормальной ткани.

*Фармакокинетика.*

Эффект перорально принятого метотрексата зависит от величины дозы. Пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются в пределах 1–2 часов. Обычно доза метотрексата 30 мг/м<sup>2</sup> или меньше абсорбируется быстро и полностью. Абсорбция доз, превышающих 80 мг/м<sup>2</sup>, неполная. Приблизительно половина абсорбированного метотрексата обратимо связывается с белками сыворотки крови, однако легко распределяется в ткани. Выведение осуществляется по трехфазной схеме. В первой фазе метотрексат распределяется в организме, во второй – происходит почечная экскреция, и в третьей он попадает в энтерогепатическое кровообращение. Экскретируется преимущественно почками.

Приблизительно 41 % дозы выводится в неизменном виде с мочой в пределах первых 6 часов, 90 % – за 24 часа. При нарушении почечной функции концентрация метотрексата в сыворотке крови и тканях может быстро увеличиться.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Активный ревматоидный артрит у взрослых.

Распространенный хронический псориаз, особенно у пожилых пациентов и инвалидов, в случае недостаточной эффективности других видов терапии.

Острый лимфоцитарный лейкоз (поддерживающая терапия).

### ***Противопоказания.***

Значительные нарушения функции печени.

Значительные нарушения функции почек.

Ранее диагностированные патологические изменения клеток крови, в частности гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия.

Алкоголизм.

Тяжелые, острые или хронические инфекции, иммунодефицитные состояния.

Беременность и период кормления грудью.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ.

Вакцинация живыми вакцинами противопоказана в период лечения метотрексатом.

Язвы ротовой полости или желудочно-кишечного тракта.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

После абсорбции метотрексат частично связывается с альбумином сыворотки крови. Определенные лекарственные средства (например салицилаты, сульфонамиды, фенитоин, некоторые антибиотики, такие как пеницилины, тетрациклины, хлорамфеникол, цiproфлоксацин и цефалотин) уменьшают это связывание. В таких случаях при совместном применении может повыситься токсичность метотрексата. Поскольку пробенецид и слабые органические кислоты, например петлевые диуретики, а также пиразолы снижают канальцевую секрецию, нужно быть осторожным при применении этих лекарственных средств вместе с метотрексатом.

Необходимо избегать применения в комбинации с метотрексатом других потенциально нефро- и гепатотоксических средств (например, сульфасалазин, лефлуномид, алкоголь). Следует быть особенно внимательными при наблюдении за пациентами, которые лечатся метотрексатом в комбинации с азатиоприном или ретиноидами.

Одновременное применение метотрексата и лефлуномида может увеличить риск панцитопении.

НПВС не следует применять до или одновременно с высокой дозой метотрексата. Есть сообщения, что комбинированное применение некоторых НПВС и высоких доз метотрексата повышает концентрацию метотрексата в сыворотке крови, желудочно-кишечную и гематологическую токсичность. При применении меньших доз метотрексата эти лекарственные средства, как было обнаружено в ходе исследований на животных, снижают канальцевую секрецию препарата и повышают его токсичность. Однако пациенты, которые страдают ревматоидным артритом, обычно хорошо переносят дополнительную терапию НПВС. Дозы метотрексата, которые применяются для лечения ревматоидного артрита (7,5 мг/неделю), не намного ниже тех, которые применяются для лечения псориаза. Более высокие дозы могут повлечь неожиданную токсичность.

Витаминные препараты, которые содержат фолиевую кислоту или ее производные, могут изменить реакцию на метотрексат.

Есть сообщения, что триметоприм/сульфаметоксазол в единичных случаях повышал супрессию костного мозга из-за повышенного антифолатного эффекта.

Сообщалось о супрессии костного мозга и снижении концентрации фолатов при сопутствующем применении триамтерена и метотрексата.

Есть сообщение, что сопутствующее применение метотрексата и омепразола продлевает выведение метотрексата почками. При сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы, таких как омепразол или пантопарзол, может возникнуть их взаимодействие.

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина. Следует следить за концентрацией теофиллина при его применении в комбинации с метотрексатом.

Метотрексат повышает уровень меркаптопурина в плазме крови. При сопутствующем применении метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы.

Вакцинация живыми вакцинами во время терапии метотрексатом противопоказана из-за угрозы тяжелых и летально опасных инфекций.

Цитотоксические препараты могут уменьшать всасывание фентоина, что может снижать эффективность фентоина и повышать риск приступов. Влияние фентоина на печеночный метаболизм может уменьшать эффективность цитотоксических препаратов или увеличивать токсичность.

Циклоспорин может потенцировать силу действия и токсический эффект метотрексата. Сопутствующее применение этих препаратов связано с риском иммуносупрессии и лимфолиферации.

### ***Особенности применения.***

Метотрексат может назначать только врач с опытом проведения терапии антиметаболитами.

Одновременное применение гепатотоксических или гематотоксических противоревматических препаратов, таких как лефлуномид, не рекомендуется.

Были зарегистрированы летальные случаи острого и хронического интерстициального пневмонита, ассоциируемого с эозинофилией. Типичные симптомы: одышка, кашель (особенно сухой, непродуктивный) и лихорадка. Пациенты должны быть проинформированы о возможном пневмоните и обязательном немедленном обращении к врачу при возникновении стойкого кашля или одышки.

Если у пациента есть пульмонологические симптомы, лечение метотрексатом следует прекратить для исключения инфекции. Если есть подозрение, что заболевание легких вызвано метотрексатом, следует начать лечение кортикостероидами. Лечение метотрексатом следует прекратить.

Лечение псориаза метотрексатом следует ограничить и применять при тяжелом, неконтролируемом и истощающем псориазе, который не дает достаточного ответа на другие виды лечения. Применение метотрексата следует начинать только после подтверждения диагноза с помощью биопсии и/или после консультации с дерматологом.

При лечении псориаза метотрексатом были зарегистрированы летальные случаи.

Следует с большой осторожностью применять метотрексат пациентам с инфекциями, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом или истощением, пациентам очень молодого или преклонного возраста. Если в процессе лечения возникла глубокая лейкопения, возможна угроза бактериальной инфекции.

Перед началом терапии метотрексатом врач должен сообщить пациенту о возможных тяжелых, даже летальных токсических реакциях, которые ассоциируются с терапией метотрексатом. Пациентам следует рассказать о симптомах интоксикации и посоветовать им немедленно обратиться к врачу при их появлении.

Во время терапии следует тщательным образом следить за состоянием пациентов, которые лечатся метотрексатом.

Пациентам также следует отметить важность регулярных контрольных обследований и лабораторных анализов.

При возникновении побочных реакций следует снизить дозу лекарственного средства или прекратить лечение. Кроме того, следует рассмотреть необходимость применения кальция фолината и/или периодического гемодиализа с диализатором с высокой интенсивностью потока. Диарея и афтозный стоматит являются распространенными токсическими реакциями, при их появлении лечение следует прекратить из-за риска развития геморрагического энтерита или летально опасной перфорации кишечника.

Пациента следует четко проинформировать о том, что при лечении псориаза и ревматоидного артрита препарат следует применять 1 раз на неделю. Врач, если считает нужным, может указать в рецепте день недели, когда следует принимать препарат. Пациент должен осознать, насколько важно придерживаться приема препарата 1 раз на неделю, а неправильное

ежедневное применение может привести к тяжелым токсическим реакциям.

В начале лечения следует провести такие обследования: развернутый анализ крови, исследования функции печени и почек, рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При лечении ревматоидного артрита и псориаза рекомендуется проводить такие контрольные тесты: гематологические обследования 1 раз в месяц, проверка функции печени и почек с интервалом 1–3 месяца. При значительном снижении количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение следует немедленно прекратить. Пациент должен сообщить о других симптомах, которые указывают на наличие инфекции. Любые инфекции необходимо вылечить до начала терапии метотрексатом.

При лечении онкологического заболевания контрольные обследования следует проводить чаще. При наличии риска значительного повышения концентрации метотрексата в плазме крови, например, из-за высокой дозы или обезвоживания, гематологические обследования и проверку функции печени и почек, при необходимости следует проводить чаще. Во время терапии высокими дозами метотрексата следует также проверять щелочность мочи.

Выведение метотрексата снижено у пациентов с недостаточностью почечной функции, асцитом или плевральным выпотом. Эти пациенты нуждаются в особенно тщательном мониторинге, им может понадобиться снижение дозы метотрексата или прекращение терапии метотрексатом. Плевральный выпот и асцит должны быть дренированы до начала лечения метотрексатом.

При длительном лечении пациентов с ревматоидным артритом или псориазом следует обращать внимание на повышенный риск повреждения печени. Метотрексат может оказывать гепатотоксическое воздействие, но обычно только после длительного применения. Были зафиксированы случаи атрофии, жировой дегенерации, некроза, цирроза и перипортального фиброза печени. К факторам риска тяжелого поражения печени относятся заболевания печени в анамнезе, завышенные показатели печеночных проб, употребление алкоголя. Из-за гепатотоксического действия метотрексата следует по возможности избегать других гепатотоксичных средств во время лечения. Следует избегать или резко снизить употребление алкоголя. Риск токсического воздействия на печень повышен у больных, которые применяют инсулин.

#### Исследование функций печени.

Особое внимание следует обратить на признаки поражения печени. Лечение не следует начинать или необходимо прекратить начатое лечение при отклонении от нормы уровня печеночных проб или биопсии печени.

Функции печени обычно нормализуются в течение 2 недель, после чего можно рассмотреть продолжение терапии. Биопсия печени является единственным надежным методом определения степени поражения печени, и ее результат следует принять во внимание во время принятия решения о лечении.

#### Мониторинг уровня сывороточных печеночных ферментов.

Кратковременное повышение уровня печеночных ферментов в 2-3 раза по сравнению с верхним пределом нормы было зафиксировано у 13-20 % пациентов. Если уровень печеночных ферментов неоднократно повышается, следует уменьшить дозу или прекратить лечение. Необходимо следить за уровнем печеночных ферментов, особенно у пациентов, которые одновременно принимают другие гепатотоксические или миелотоксические средства (например лефлуномид).

#### Пациенты с риском нарушения функций печени.

Первичные факторы риска: избыточное употребление алкоголя, неоднократное повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени в анамнезе, в т.ч. хронический, аутоиммунный или вирусный гепатит, наследственные нарушения функции печени.

Вторичные факторы риска: сахарный диабет, ожирение, влияние гепатотоксических агентов в анамнезе.

Так как небольшое количество пациентов прекращает лечение по различным причинам после 2-4 месяцев терапии, пациентам с высоким риском следует провести первую биопсию в течение 3-6 месяцев после начала лечения.

Биопсия печени рекомендуется на протяжении лечения пациентам с повышением лабораторных показателей (АСТ или АЛТ более чем в 2 раза). Эта рекомендация также

касается пациентов без склонности к нарушениям функции печени.

Биопсия печени не обязательна в следующих случаях: преклонный возраст, острое течение болезни, противопоказания к биопсии (нарушение сердечной функции, изменения показателей свертывания крови), ожидаемо короткая продолжительность жизни.

Необходимость биопсии печени следует оценивать в каждом конкретном случае и придерживаться национальных рекомендаций.

#### Почки.

Метотрексат преимущественно выделяется почками. Следует тщательным образом следить за функцией почек во время и после лечения. Нарушение функции почек возможно в результате значительного накопления метотрексата или даже повреждения почек. Следует быть осторожными при почечной недостаточности.

Дозу метотрексата следует уменьшить для пациентов с почечной недостаточностью. Высокие дозы могут привести к осаждению метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. Рекомендованными профилактическими мероприятиями являются достаточная гидратация и алкализация мочи до уровня рН 6,5-7 с внутривенным или оральным применением бикарбоната натрия (5×625 мг в таблетках каждые 3 часа) или ацетазоламида (500 мг внутрь 4 раза в сутки).

Значительная почечная недостаточность является противопоказанием к терапии метотрексатом.

#### Иммунная система.

Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменить реакцию на вакцинацию и результаты иммунологических тестов. Во время терапии следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Иммуносупрессивный эффект метотрексата следует учесть, если пациенту необходимо сохранение иммунного ответа.

Особое внимание следует уделять в случаях неактивных хронических инфекций (таких как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности их потенциальной активации.

У пациентов с опухолями, которые быстро растут, терапия метотрексатом может спровоцировать синдром «распада опухоли».

У пациентов, которые применяют низкие дозы метотрексата, могут возникнуть злокачественные лимфомы. В таких случаях лечение следует прекратить. Если лимфома не исчезает, следует начать цитостатическую терапию.

Сопутствующее применение метотрексата и радиотерапии может повысить риск некроза мягких тканей и костей.

Так как случаи энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии имели место у онкологических больных, получавших метотрексат, это не исключает возникновения таких случаев у пациентов, принимающих метотрексат по показаниям отличным от раковых.

Терапия высокими дозами метотрексата должна сопровождаться применением фолината кальция. Во время применения фолината кальция, гидратации и алкализации мочи у пациента необходимо постоянно контролировать потенциальные токсические эффекты и выведение метотрексата.

Терапию фолином кальция следует прекратить при концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже  $5 \times 10^{-8}$  М. При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови дозу фолината кальция следует увеличить.

Серьезные побочные эффекты и летальные случаи были зарегистрированы при одновременном приеме метотрексата и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

При лечении метотрексатом ревматоидного артрита можно продолжать лечение ацетилсалициловой кислотой и НПВС, а также небольшими дозами стероидов. Однако следует учитывать, что сопутствующее применение НПВС и метотрексата может составлять повышенный риск развития токсичности. Для пациентов с терапевтической реакцией на лечение метотрексатом дозу стероидов можно постепенно снижать.

Взаимодействие между метотрексатом и другими противоревматическими средствами, такими

как золото, пенициламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин или другими цитотоксическими средствами изучено не полностью, а их совместное применение может повысить риск частоты побочных реакций.

Одновременное применение метотрексата с антагонистами фолатов, такими как триметоприм, сульфаметоксазол, в редких случаях может повлечь острую мегалобластную панцитопению.

При острой интоксикации, вызванной метотрексатом, может потребоваться терапия фолиевой кислотой.

Метотрексат может вызывать побочные реакции со стороны мочевыводящей системы, такие как цистит и гематурия.

Мужчин и женщин, которые лечатся метотрексатом, следует проинформировать о неблагоприятном действии препарата на репродуктивную систему. Были зарегистрированы пороки развития яйцеклеток и спермы, олигоспермия, нарушение менструального цикла и бесплодие.

Метотрексат может вызвать снижение фертильности, олигоспермию, расстройства менструального цикла и аменорею в течение лечения и на короткий период после прекращения терапии. Был обнаружен тератогенный эффект метотрексата; это обуславливало эмбриотоксический эффект, спонтанный аборт, внутриутробную гибель плода и/или врожденные пороки развития плода. Метотрексат не показан женщинам репродуктивного возраста, если нет соответствующих доказательств, что польза применения ожидаемо превышает потенциальный риск. Метотрексат не следует назначать при псориазе беременным женщинам.

#### Мужская фертильность.

Метотрексат может быть генотоксическим. Мужчины, которые принимают метотрексат, должны использовать контрацептивные средства, поскольку было обнаружено, что метотрексат увеличивает количество дефектных сперматозоидов. Следует избегать оплодотворения на протяжении как минимум 6 месяцев после лечения. В случае приема высоких доз метотрексата для лечения рака рекомендуемый период контрацепции составляет 2 года.

Так как метотрексат может привести к тяжелым и необратимым патологическим изменениям образования спермы, мужчинам следует узнать о возможностях консервации спермы до начала лечения.

Репродуктивный риск, вызванный лечением, необходимо обсудить с пациентами репродуктивного возраста.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять это лекарственное средство.

Во время лечения метотрексатом необходимо избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин и теofilлин (кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай).

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

#### *Период беременности.*

Применение метотрексата противопоказано в период беременности. Есть данные о тератогенном влиянии на человека и несколько видов животных (пороки развития лицевой части черепа, сердечно-сосудистой системы и конечностей). У женщин репродуктивного возраста беременность следует исключить надлежащими методами, такими как тест на беременность, до начала лечения метотрексатом.

Пациентам, которые лечатся метотрексатом, следует посоветовать применять надежную контрацепцию во время терапии и на протяжении по меньшей мере 6 месяцев после ее завершения. В случае приема высоких доз метотрексата для лечения рака период избегания беременности должен составлять 2 года. Женщины репродуктивного возраста должны быть детально проинформированы о риске для плода, если они забеременеют во время лечения метотрексатом.

Однако если пациентка забеременела в течение этого времени, ее следует проинформировать о рисках и потенциальном влиянии на развитие ребенка. Также она должна получить генетическую консультацию.



Поскольку метотрексат может быть генотоксическим, женщинам, планирующим беременность, следует получить генетическую консультацию до начала лечения.

*Период кормления грудью.*

Кормление грудью противопоказано при терапии метотрексатом, поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может вызвать интоксикацию у младенца.

Следует прекратить кормить грудью до начала лечения.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Во время лечения метотрексатом могут возникнуть симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как повышенная утомляемость и головокружение, которые могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами.

### ***Способ применения и дозы.***

Таблетки глотать не разжевывая за 1 час до или через 1,5–2 часа после приема пищи.

Таблетку по 10 мг можно разделить на равные дозы.

Лечение препаратом должно осуществляться под наблюдением врача-онколога, дерматолога или ревматолога, а также терапевта.

*Дозы при ревматоидном артрите и псориазе*

*Псориаз.* Рекомендованная начальная доза – 7,5 мг в неделю однократно или в виде разделенных доз (3 раза по 2,5 мг с интервалами 12 часов).

*Ревматоидный артрит.* Рекомендованная начальная доза – 7,5 мг 1 раз в неделю.

Терапевтический эффект обычно отмечается уже в первые 6 недель лечения, после чего состояние пациентов продолжает улучшаться еще 12 и более недель. Если через 6–8 недель терапии признаков улучшения, а также признаков токсических эффектов нет, дозу можно постепенно увеличивать на 2,5 мг в неделю.

Обычно оптимальная недельная доза составляет 7,5–15 мг. Не следует превышать максимальную дозу 20 мг. Если после 8 недель лечения максимальной дозой эффекта нет, метотрексат следует отменить. В случае достижения терапевтического эффекта продолжают лечение в минимальных эффективных дозах. Оптимальная продолжительность терапии метотрексатом пока не определена, однако предварительные данные свидетельствуют о сохранении первоначального эффекта в течение не менее 2 лет в случае продолжения поддерживающей терапии. После прекращения лечения метотрексатом симптомы болезни могут возвращаться через 3–6 недель.

*Дозы при злокачественных онкологических заболеваниях*

Метотрексат можно применять перорально в дозе до 30 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Высшие дозы необходимо вводить парентерально. При поддерживающей терапии острого лимфолейкоза метотрексат применять детям перорально в дозах до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю в сочетании с внутривенным и интратекальным введением для профилактики поражения центральной нервной системы.

*Лечение пациентов с нарушениями функции почек*

Метотрексат необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции почек. Дозы корректировать в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе > 50 мл/мин снижать дозу нет необходимости, при клиренсе 20–50 мл/мин дозу снижать на 50 %, а при клиренсе < 20 мл/мин метотрексат не назначать).

*Лечение пациентов с нарушениями функции печени*

Метотрексат назначать с большой осторожностью (в случае крайней необходимости) пациентам со значительными нарушениями функции печени (имеющимися или в анамнезе, особенно вызванными злоупотреблением алкоголем). Метотрексат противопоказано применять при уровне билирубина > 85,5 мкмоль/л.

*Лечение пациентов пожилого возраста*

Поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижаются резервы фолатов, целесообразно снижение доз для пациентов пожилого возраста.

### *Дети.*

Препарат применять детям, больным острым лимфоцитарным лейкозом (в качестве поддерживающей терапии).

### ***Передозировка.***

Случаи передозировки, в т.ч. летальные, были зарегистрированы, когда метотрексат ошибочно принимали 1 раз в сутки вместо 1 раза в неделю. В таком случае обычно сообщали о гематологических и гастроэнтеральных симптомах.

Основная мишень метотрексата – органы кроветворения.

Фолинат кальция эффективно нейтрализует прямое гематотоксическое действие метотрексата. Парентеральную терапию фолинатом кальция следует начинать не позже чем через 1 час после применения метотрексата. Доза фолината кальция должна быть, по меньшей мере, такой же, как и доза метотрексата, принятая пациентом.

При значительной передозировке необходима гидратация и алкализация мочи для предупреждения осаждения метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Как было обнаружено, гемодиализ или перитонеальный диализ не влияет на выведение метотрексата. И наоборот, эффективный клиренс метотрексата был достигнут с помощью периодического гемодиализа с диализатором с высокой интенсивностью потока.

Для определения эффективной дозы фолината кальция и длительности терапии необходим контроль концентрации метотрексата в сыворотке крови.

### ***Побочные реакции.***

Обычно частота и тяжесть побочных реакций зависят от величины дозы, частоты и способа применения и длительности лечения.

При возникновении побочных реакций следует снизить дозу или прекратить терапию и прибегнуть к необходимым терапевтическим мерам, например применить кальция фолинат.

Наиболее распространенными побочными реакциями, вызванными метотрексатом, являются супрессия костного мозга, которая проявляется как лейкопения, и повреждение слизистой оболочки: язвенный стоматит, тошнота и другие желудочно-кишечные расстройства. Эти побочные реакции обычно являются обратимыми и исчезают приблизительно через 2 недели после снижения разовой дозы метотрексата или увеличения интервала между приемами и/или применения фолината кальция. К другим часто возникающим побочным реакциям относятся, например, недомогание, повышенная утомляемость, приступы холода и жара, головокружение и снижение иммунитета.

Метотрексат может вызвать синдром лизиса опухоли у пациентов с постоянно растущей опухолью.

Метотрексат вызывает побочные реакции чаще всего при высоких и часто повторяющихся дозах, например, при лечении онкологических заболеваний. Побочные реакции, о которых сообщали при применении метотрексата, приведены ниже в соответствии с системами органов. Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: часто ( $>1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $> 1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ , включая отдельные сообщения).

### Инфекции и инвазии.

*Часто:* инфекционные заболевания.

*Нечасто:* оппортунистические инфекции.

*Редко:* опоясывающий лишай, сепсис.

### Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы).

*Нечасто:* лимфома<sup>1</sup>.

### Со стороны кроветворной и лимфатической системы.

*Часто:* лейкопения.

*Нечасто:* супрессия костного мозга, тромбоцитопения, анемия.

*Очень редко:* гипогаммаглобулинемия.

Со стороны иммунной системы.

*Нечасто:* реакции анафилактического типа.

Со стороны эндокринной системы.

*Редко:* сахарный диабет.

Психические расстройства.

*Редко:* депрессия, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы.

*Часто:* головная боль, головокружение, повышенная утомляемость.

*Редко:* гемипарез.

*Очень редко:* раздражительность, дизартрия, афазия, летаргия.

Со стороны органов зрения.

*Очень редко:* конъюнктивит, нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

*Нечасто:* носовое кровотечение.

*Редко:* артериальная гипотензия, тромбоэмболия.

*Очень редко:* перикардиальный выпот, перикардит, васкулит.

Со стороны органов дыхания.

*Нечасто:* пневмонит, интерстициальный пневмонит (может быть летальным), интерстициальный/легочный фиброз.

*Редко:* одышка.

*Очень редко:* пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, хроническое интерстициальное обструктивное заболевание легких, плеврит, сухой кашель.

Со стороны пищеварительного тракта<sup>2</sup>.

*Часто:* стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея.

*Редко:* гингивит, фарингит, желудочно-кишечные язвы (включая язвы в ротовой полости) и кровотечение, энтерит.

*Очень редко:* гематемезис.

Со стороны гепатобилиарной системы.

*Часто:* повышенные концентрации трансаминаз.

*Редко:* гепатотоксичность, перипортальный фиброз, цирроз печени, острый гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

*Часто:* эритематозная сыпь, алопеция.

*Нечасто:* зуд, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Редко:* фотогиперчувствительность, акне, депигментация, крапивница, мультиформная эритема, болезненность псориазических поражений, изъязвление кожи.

*Очень редко:* телеангиоэктазии, фурункулез, кровоизлияния в кожу.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани.

*Редко:* остеопороз, артралгия, миалгия, увеличение ревматоидных узлов.

Со стороны почек и мочепускающей системы.

*Нечасто:* почечная недостаточность, нефропатия.

*Очень редко:* дизурия, азотемия, цистит, гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

*Нечасто:* изъязвление влагалища.

*Редко:* снижение либидо, импотенция, нарушение менструального цикла.

*Очень редко:* образование дефектных яйцеклеток или сперматозоидов, временная олигоспермия, бесплодие, влагалищное кровотечение, гинекомастия.

<sup>1</sup>Могут быть обратимыми.

<sup>2</sup>Тяжелые побочные реакции со стороны пищеварительного тракта часто требуют уменьшения дозы.

Язвенный стоматит и диарея требуют прекращения терапии метотрексатом из-за возможности развития язвенного энтерита и перфорации кишечника, которая может привести к летальному исходу.

Также сообщали о таких побочных реакциях, однако их частота неизвестна: панцитопения, агранулоцитоз, сепсис, приводящий к летальному исходу, выкидыш, нарушение внутриутробного развития плода, повышенный риск токсических реакций (некроз мягких тканей, остеонекроз) во время радиотерапии, эозинофилия, альвеолит, конвульсии, тампонада сердца, плевральный выпот, печеночная недостаточность, гиперпигментация ногтей, острая форма паронихии.

Состояние псориазических поражений может ухудшиться при одновременном влиянии метотрексата и ультрафиолетового излучения.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 30 или 100 таблеток во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Орионинтиэ 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

**Производитель.**

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Тенгстроминкату 8, 20360 Турку, Финляндия/Tengstrominkatu 8, 20360 Turku, Finland.

**Дата последнего пересмотра.** 07.11.2018.