

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОРТРИТ РОМФАРМ

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 мл розчину містить 10 мг метотрексату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, 2 М розчин натрію гідроксиду, 1 М розчин натрію гідроксиду, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти. Інші імуносупресанти.

Код АТХ L04A X03.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Метотрексат – це антагоніст фолієвої кислоти, що належить до класу цитотоксичних засобів, відомих як антиметаболіти. Він діє шляхом конкурентного інгібування ферменту дигідрофолатредуктази і, таким чином, гальмує синтез ДНК. Дотепер не з'ясовано, протизапальною чи імуносупресивною дією обумовлена ефективність метотрексату при лікуванні псоріазу, псоріазного артрити та хронічного поліартрити, і якою мірою спричинене метотрексатом підвищення позаклітинної концентрації аденозину сприяє цій дії.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування метотрексат абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. При введенні у низьких дозах (від 7,5 до 80 мг/м² площі поверхні тіла) метотрексат має середню біодоступність приблизно 70 %, хоча можливі значні між- та внутрішньопредметні зміни (25-100 %). Пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин. Підшкірне,

внутрішньовенне та внутрішньом'язове введення показало подібну біодоступність.

Розподіл

Приблизно 50 % метотрексату зв'язується з білками плазми крові. Після розподілу метотрексат накопичується переважно у печінці, нирках та селезінці у вигляді поліглутаматів, які можуть утримуватися протягом тижнів або місяців. При застосуванні у низьких дозах в цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату; при застосуванні у високих дозах (300 мг/кг маси тіла) в цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату (концентрація в межах від 4 до 7 мкг/мл). Термінальний період напіввиведення метотрексату варіює у широких межах (3-17 годин) і в середньому становить 6-7 годин. У пацієнтів із третьою камерою розподілу (плевральним випотом, асцитом) період напіввиведення метотрексату може бути до 4 разів більшим.

Метаболізм

Приблизно 10 % прийнятої дози метаболізується у печінці. Головним метаболітом метотрексату є 7-гідроксиметотрексат.

Виведення

Екскреція метотрексату відбувається в основному у незмінній формі, насамперед нирками, шляхом клубочкової фільтрації та активної секреції у проксимальному каналі. Приблизно 5-20 % метотрексату та 1-5 % 7-гідроксиметотрексату виводяться з жовчю. Наявна виражена ентерогепатична рециркуляція метотрексату.

У разі ниркової недостатності виведення метотрексату з організму значно сповільнюється. Щодо печінкової недостатності, то немає даних про зменшення швидкості виведення.

Дані доклінічного дослідження безпеки

Дослідження на тваринах показали, що метотрексат порушує фертильність, чинить ембріотоксичну і тератогенну дію на плід. Метотрексат проходить через плацентарний бар'єр у щурів та мавп. Метотрексат проявляє мутагенність *in vivo* та *in vitro*. Оскільки дослідження у гризунів не показали жодних доказів канцерогенності, то метотрексат не можна класифікувати щодо канцерогенності для людини. Дослідження хронічної токсичності на тваринах показали токсичну дію у вигляді ураження шлунково-кишкового тракту, мієлосупресії та гепатотоксичності.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування активного ревматоїдного артриту у дорослих.
- Лікування поліартритних форм активного ювенільного ідіопатичного артриту у тяжкій формі у підлітків та дітей віком від 3-х років у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).
- Лікування тяжких форм псоріазу із втратою працездатності у разі недостатньої ефективності традиційних видів терапії, таких як фототерапія, ПУВА та застосування

ретиноїдів, а також лікування тяжких форм псоріатичного артрит у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.
- Тяжкі порушення функції печінки (рівень білірубіну >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Зловживання алкоголем.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Раніше виявлені порушення з боку кровотворної системи (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (туберкульоз, ВІЛ або інші синдроми імунодефіциту).
- Стоматит, виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника в активній формі.
- Період вагітності або годування груддю (див. розділи «Особливі заходи безпеки» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Особливі заходи безпеки.

Спеціальні запобіжні заходи при роботі з лікарським засобом і його знищенні повинні відповідати вимогам утилізації цитотоксичних лікарських засобів. Вагітним жінкам не можна працювати з цитотоксичним лікарським засобом Метортрит Ромфарм та/або приймати його (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Слід вживати запобіжних заходів (користуватися захисними рукавичками та окулярами), щоб уникнути випадкового контакту метотрексату зі шкірою або слизовими оболонками. У разі контакту зі шкірою слід ретельно промити уражену ділянку великою кількістю води.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або використаний матеріал слід знищити відповідно до вимог утилізації цитотоксичних препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження на тваринах показали, що НПЗП, у тому числі саліцилова кислота, викликають зниження каналцевої секреції метотрексату й відповідно посилюють його токсичні ефекти. Проте під час клінічних досліджень, у яких НПЗП та саліцилову кислоту застосовували як препарати супутньої терапії для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, не відзначено збільшення частоти побічних реакцій. Згадані препарати можна продовжувати застосовувати у

складі комплексної терапії ревматоїдного артриту одночасно з метотрексатом у низьких дозах, але лише під ретельним медичним наглядом. Повідомлялось про серйозні побічні реакції, в тому числі й летальні наслідки, несподіване тяжке пригнічення кісткового мозку, апластичну анемію та шлунково-кишкову токсичність, при одночасному застосуванні НПЗП та високих доз метотрексату. Якщо існують такі фактори ризику, особливо при порушенні функції нирок, одночасне застосування метотрексату та НПЗП не рекомендується.

L-аспаргіназа

При одночасному застосуванні з метотрексатом антагонізує його ефекти.

Алкоголь, гепатотоксичні та гематотоксичні препарати

Регулярне вживання алкоголю та застосування додаткових гепатотоксичних лікарських засобів збільшує ймовірність гепатотоксичних ефектів метотрексату. Тому за пацієнтами, які під час терапії метотрексатом приймають гепатотоксичні препарати (наприклад, лефлуномід, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноїди), слід встановити пильний контроль через можливе посилення гепатотоксичності. Під час лікування Метотртітом Ромфарм слід уникати вживання алкоголю.

Подібний контроль за пацієнтами також необхідний при супутньому застосуванні гематотоксичних лікарських засобів (наприклад, лефлуноміду, метамізолу). При комбінації лефлуноміду з метотрексатом можливе підвищення випадків панцитопенії і гепатотоксичності.

Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

Застосування додаткових гематотоксичних лікарських засобів підвищує ймовірність тяжких гематотоксичних побічних реакцій на метотрексат. Одночасне застосування метамізолу та метотрексату може посилити гематотоксичну дію метотрексату, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому слід уникати одночасного застосування цих препаратів.

Пероральні антибіотики

Антибіотики для перорального застосування (зокрема тетрацикліни, хлорамфенікол та антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються) можуть впливати на ентерогепатичну циркуляцію внаслідок інгібування мікрофлори кишечника або пригнічення бактеріального метаболізму.

Антибіотики

Такі антибіотики як пеніциліни, глікопептиди, сульфонаміди, ципрофлоксацин і цефалотин у поодиноких випадках можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату, внаслідок чого може підвищуватися його концентрація в сироватці крові та посилюватися токсична дія на систему кровотворення і травний тракт.

Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок

При супутній терапії препаратами, які можуть виявляти побічні ефекти на кістковий мозок (такими як похідні амідопіріну, фенітоїн, сульфонаміди, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін, цитостатики), слід враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень.

Препарати, які спричиняють дефіцит фолатів

При супутній терапії препаратами, які спричиняють дефіцит фолатів (наприклад, сульфонамідами, триметопримом/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватись. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів із наявним дефіцитом фолієвої кислоти в організмі.

Препарати, що містять фолієву або фолінову кислоту

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати ефективність терапії із застосуванням метотрексату.

Інші протиревматичні препарати

Комбіноване застосування з іншими *протиревматичними препаратами* (наприклад, із солями золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином) мало досліджене, тому не можна виключати посилення токсичних ефектів метотрексату.

Сульфасалазин

Хоча при комбінованому застосуванні зі сульфасалазином дія метотрексату може потенціюватися внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів), під час кількох клінічних досліджень такі ефекти спостерігалися лише в поодиноких випадках.

Інгібітори протонної помпи

При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонної помпи (наприклад, омепразолу, пантопразолу, лансопразолу) може спостерігатися взаємодія. Омепразол може знижувати нирковий кліренс метотрексату. Зареєстровано повідомлення про один випадок, коли метотрексат у комбінації з пантопразолом інгібував виведення нирками метаболіту 7-гідроксиметотрексату, спричиняючи міалгію та тремор. Необхідна обережність, особливо при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Напої, які містять кофеїн, теофілін

Метотрексат може зменшити кліренс теофіліну, тому рівень теофіліну в крові слід контролювати при включенні метотрексату до терапії.

Під час лікування метотрексатом слід уникати надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн або теофілін (кава, безалкогольні напої, що містять кофеїн, чорний чай), оскільки це може зменшити ефективність метотрексату через взаємодію метотрексату та метиксантину аденозинових рецепторів.

Необхідно враховувати фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом, *протисудомними лікарськими засобами* (знижується рівень метотрексату в крові) та *5-фторурацилом* (збільшується період напіввиведення 5-фторурацилу).

Лікарські засоби з високим рівнем зв'язування з білками плазми крові

Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, оральні контрацептиви, тетрациклін, похідні амідопіріну, сульфаніламідів і параамінобензойної кислоти заміщають метотрексат із білка плазми крові і таким чином підвищують

біодоступність (непряме збільшення дози).

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли і НПЗП

Пробенецид та слабкі органічні кислоти, такі як петльові діуретики і піразоли (фенілбутазол), можуть уповільнювати виведення метотрексату, внаслідок чого може зростати його концентрація в сироватці крові та посилюватися гематологічна токсичність.

Меркаптопурин

Супутнє застосування меркаптопурину та метотрексату може підвищити концентрацію меркаптопурину у плазмі крові. Таким чином, одночасне застосування може вимагати коригування дози.

Необхідно з обережністю застосовувати метотрексат у комбінації з імуномодуляторами при проведенні ортопедичних операцій, коли вразливість до інфікування збільшується.

Застосування оксиду азоту потенціює вплив метотрексату на метаболізм фолатів та призводить до підвищеної токсичності, наслідком чого є непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку високого ступеня тяжкості та стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію. Слід уникати одночасного застосування метотрексату та оксиду азоту.

Колестирамін може підсилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання у процес ентерогапатичної циркуляції.

У разі одночасного застосування з іншими *цитостатичними препаратами* кліренс метотрексату може знижуватися.

При проведенні *променевої терапії* у період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м'яких тканин та кісток.

За рахунок можливого впливу на імунну систему застосування метотрексату може призвести до одержання некоректних результатів вакцинації та лабораторних тестів (імунологічні процедури для реєстрації імунної реакції). У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію *живими вакцинами* (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Пацієнта слід чітко проінформувати, що препарат слід вводити 1 раз на тиждень, а не щодня, та встановити фіксований день тижня як день ін'єкції. Лікар має зазначити день прийому на рецепті. Слід проінформувати пацієнтів про важливість дотримання схеми лікування 1 раз на тиждень і про те, що помилковий прийом рекомендованої дози щодня призводив до летальної токсичності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Передозування»).

Пацієнтам, які проходять лікування, слід знаходитись під ретельним спостереженням лікаря з метою виявлення ознак токсичних ефектів або побічних реакцій і, якщо це можливо, їх швидкої оцінки. Таким чином, метотрексат необхідно застосовувати тільки під наглядом лікаря, який має відповідні знання і досвід проведення лікування антиметаболітами.

Через можливість тяжких або навіть летальних токсичних реакцій лікар має проінформувати хворого про всі ризики (включаючи ранні ознаки і симптоми токсичної дії), пов'язані із застосуванням Метотрегіту Ромфарм, і про рекомендовані заходи безпеки.

Пацієнтам, які проходять лікування, слід знаходитись під ретельним спостереженням лікаря з метою виявлення ознак токсичних ефектів або побічних реакцій (включаючи регулярне проведення лабораторних тестів).

Після відміни метотрексату не завжди повністю зникають побічні ефекти, які виникли після його застосування.

Введення дозами, що перевищують 20 мг на тиждень, асоціюється зі значним зростанням токсичного впливу, особливо з пригніченням функції кісткового мозку.

Повідомлялося, що метотрексат може негативно впливати на репродуктивну функцію, спричиняти олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час терапії та протягом короткого періоду після її припинення. Також лікування препаратом може спричинити порушення фертильності, впливаючи на сперматогенез та оогенез протягом періоду його прийому, ці ефекти мали оборотний характер після припинення лікування.

Тератогенність – репродуктивний ризик

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та вади розвитку у плода. Відповідно, лікар має попередити пацієнтів (жінок і чоловіків) репродуктивного віку про всі можливі ризики, пов'язані з прийомом препарату (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Відсутність вагітності має бути підтверджена до застосування метотрексату. Жінкам і чоловікам репродуктивного віку слід користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом. Оскільки метотрексат може призвести до тяжких та необоротних патологічних змін утворення сперми, чоловікам слід дізнатися про можливості консервації сперми до початку лікування.

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поведінки з цитотоксичними речовинами. Необхідно вживати заходів для запобігання потраплянню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Слід користуватися захисними рукавичками та окулярами. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку потрібно негайно промити великою кількістю води.

Рекомендоване медичне спостереження і заходи безпеки

При псоріазі

Через ризик виникнення серйозних токсичних реакцій (які можуть бути летальними) метотрексат слід застосовувати лише тим пацієнтам, які мають тяжкий, рефрактерний псоріаз та не реагують належним чином на інші види терапії.

Перед початком терапії або при повторному проведенні лікування метотрексатом після перерви

Слід проводити загальний та біохімічний аналіз крові з диференціальним аналізом вмісту у крові тромбоцитів, вмісту ферментів печінки, білірубину, рівня альбуміну в сироватці, рентгенографію грудної клітки і дослідження функції нирок. За клінічними показаннями проводять дослідження на туберкульоз і гепатит з метою їх виключення.

У процесі лікування метотрексатом (протягом двох перших тижнів – 1 раз на тиждень, протягом наступного місяця – кожні два тижні, потім, залежно від кількості лейкоцитів та стабільності стану пацієнта, – принаймні 1 раз на місяць протягом наступних 6 місяців і не рідше ніж кожні 3 місяці надалі; при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень) слід проводити нижчезазначені дослідження. Пацієнтів, особливо літнього віку, слід обстежувати на наявність ранніх ознак токсичності через короткі проміжки часу.

1. Огляд ротової порожнини і горла з метою виявлення змін слизової оболонки.
2. Розгорнутий загальний аналіз крові з диференціальним аналізом вмісту в крові тромбоцитів.

Метотрексат може пригнічувати кровотворення, викликаючи анемію, апластичну анемію, панцитопенію, лейкопенію, нейтропенію та/або тромбоцитопенію. Першими ознаками цих ускладнень, що загрожують життю, можуть бути: гарячка, біль у горлі, виразка слизової оболонки порожнини рота, грипоподібні симптоми, сильне виснаження, носові та шкірні кровотечі. Повідомлялось про мегалобластну анемію, особливо під час тривалого лікування у пацієнтів літнього віку. Пригнічення гемопоезу, спричинене метотрексатом, може виникати раптово при застосуванні явно безпечних доз. Будь-яке значне зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів потребує негайної відміни лікарського засобу і проведення відповідного підтримуючого лікування. Пацієнтам настійно рекомендують повідомляти про всі симптоми, що вказують на наявність інфекції. Слід вести ретельний моніторинг кількості тромбоцитів у крові пацієнтів, які одночасно приймають гематотоксичні лікарські засоби (наприклад, лефлуномід).

При проведенні довготривалої терапії із застосуванням метотрексату необхідне проведення біопсії кісткового мозку.

3. Функціональні печінкові проби.

Лікування не слід розпочинати або слід припинити, якщо спостерігаються стійкі або значні відхилення від норми у функціональних печінкових тестах, інших неінвазивних дослідженнях печінкового фіброзу або біопсії печінки.

Тимчасове підвищення рівня трансаміназ у два-три рази вище верхньої межі норми спостерігалось у пацієнтів з частотою 13-20 %. Стійке підвищення рівня печінкових ферментів та/або зниження рівня альбуміну в сироватці крові може свідчити про тяжку гепатотоксичність. У разі стійкого підвищення рівня печінкових ферментів слід розглянути питання про зниження дози або припинення терапії.

Гістологічним змінам, фіброзу і рідше цирозу печінки можуть не передувати відхилення від норми показників функції печінки. Бувають випадки цирозу печінки, коли трансамінази в нормі. Тому слід розглянути неінвазивні методи діагностики для моніторингу стану печінки, на додаток до функціональних печінкових тестів. Біопсію печінки слід розглядати в індивідуальному порядку з урахуванням супутніх захворювань, історії хвороби та ризиків, пов'язаних з біопсією. Фактори ризику гепатотоксичності включають надмірне попереднє вживання алкоголю, стійке підвищення рівня печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, спадкові захворювання печінки в сімейному анамнезі, цукровий діабет, ожиріння та попередній контакт з гепатотоксичними лікарськими засобами або хімічними речовинами, а також тривале лікування метотрексатом.

Під час лікування метотрексатом не слід призначати додаткові гепатотоксичні лікарські засоби, за винятком випадків, коли в цьому є явна необхідність. Слід уникати вживання алкоголю (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та

інші види взаємодій»). У пацієнтів, які одночасно приймають інші гепатотоксичні лікарські засоби, слід проводити ретельний моніторинг рівня печінкових ферментів.

Пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом слід дотримуватися підвищеної обережності, оскільки під час терапії метотрексатом у поодиноких випадках розвивався цироз печінки без підвищення рівня трансаміназ.

4. Функціональні ниркові проби і дослідження сечі (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

У випадку підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові необхідне зменшення дози препарату. Якщо кліренс креатиніну становить менше ніж 30 мл/хв, не слід проводити подальше лікування метотрексатом (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»). Оскільки метотрексат виводиться переважно із сечею, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може спостерігатися підвищення концентрації метотрексату в крові, наслідком чого можуть бути тяжкі побічні реакції. Необхідно зменшити дозу та ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких можливі порушення функції нирок (наприклад, хворих літнього віку). Це особливо важливо у разі супутньої терапії препаратами, що знижують екскрецію метотрексату, чинять несприятливу дію на нирки (зокрема НПЗП) або на систему кровотворення. Пацієнтам із порушеннями функції нирок не рекомендується одночасне застосування метотрексату з НПЗП. Лікування метотрексатом може призвести до погіршення показників роботи нирок зі збільшенням певних лабораторних показників (креатиніну, сечовини та сечової кислоти в сироватці крові) та гострої ниркової недостатності з олігурією/анурією. Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату.

5. Дослідження дихальної системи.

Необхідно уважно стежити за симптомами можливого розвитку порушень функції легень і при необхідності проводити дослідження функції легень. Може розвиватися гострий або хронічний інтерстиціальний пневмоніт, часто з еозинофілією, також зафіксовано летальні випадки. Типовими симптомами у пацієнта із захворюванням легень, спровокованим метотрексатом, є задишка, кашель (особливо сухий непродуктивний кашель), біль у грудній клітці, гарячка, а також наявність інфільтрату на рентгенівському знімку грудної клітки. Пацієнтів слід поінформувати про ризик розвитку пневмоніту та порадити негайно звернутися до лікаря при появі стійкого кашлю або задишки.

Крім того, повідомлялося про легеневу альвеолярну кровотечу при застосуванні метотрексату за ревматологічними та спорідненими показаннями. Ця кровотеча також може бути пов'язана з васкулітом та іншою коморбідною патологією. При підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу необхідно провести швидке обстеження для підтвердження діагнозу.

У таких випадках метотрексат слід відмінити і ретельно обстежувати хворого для виключення вірогідності розвитку інфекції та пухлин (включаючи рентгенографічне обстеження органів грудної клітки). У разі захворювання легень, спричиненого метотрексатом, слід почати кортикостероїдну терапію. У подальшому терапія із застосуванням метотрексату не поновлюється.

Захворювання легень, спричинені метотрексатом, не завжди є повністю оборотними.

Легеневі захворювання вимагають швидкої діагностики і відміни метотрексату.

Захворювання легень, спричинені метотрексатом, такі як пневмоніт, можуть починатися раптово та на будь-якому етапі терапії, не завжди минають повністю та спостерігалися при

застосуванні метотрексату в усіх терапевтичних дозах (у тому числі в низькій дозі – по 7,5 мг/тиждень).

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмодіозна пневмонія, що може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушень легених функцій слід брати до уваги можливість наявності плазмодіозної пневмонії.

Пацієнтам із порушеннями функції легень слід дотримуватись особливої обережності при застосуванні метотрексату.

Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів із неактивними хронічними інфекціями (такими як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через їхню можливу активацію.

6. Дія на імунну систему.

Унаслідок дії на імунну систему метотрексат може ослабляти реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних досліджень. Не слід проводити супутню вакцинацію з використанням живих вакцин у процесі лікування метотрексатом через підвищений ризик зараження.

Новоутворення

Повідомляли про випадки розвитку злоякісних лімфом у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату. Іноді вони зникали після відміни метотрексату. У таких випадках слід спочатку припинити лікування метотрексатом. Якщо спонтанної регресії лімфоми не спостерігається, призначають терапію цитотоксичними препаратами.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах організму («третій простір»), таких як асцит або плевральний випіт, тривалість періоду напіввиведення метотрексату із плазми крові збільшується. Необхідне усунення плеврального випоту або асциту до початку терапії із застосуванням метотрексату.

Порушення, що є причиною зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищувати токсичний вплив метотрексату внаслідок збільшення його концентрації. У таких випадках подальше проведення терапії слід тимчасово перервати до усунення таких симптомів.

Дуже важливо виявити пацієнтів із можливим збільшенням концентрації метотрексату протягом 48 годин після введення, оскільки в іншому випадку токсичний вплив метотрексату може бути незворотним.

Діарея та виразковий стоматит можуть бути проявами токсичного впливу та вимагають тимчасового припинення подальшої терапії, в іншому випадку можливий геморагічний ентерит та летальний наслідок через перфорацію стінки кишечника.

У разі блювання з кров'ю, наявності випорожнень чорного кольору або наявності у випорожненнях крові подальшу терапію слід відмінити.

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати ефективність терапії із застосуванням метотрексату. Прийом добавок, що містять фолієву кислоту, може замаскувати симптоми дефіциту вітаміну B₁₂.

особливо у дорослих віком від 50 років. Дефіцит фолатів може збільшувати токсичність метотрексату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлялось про серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) після одноразового або постійного застосування метотрексату.

Фотосенсибілізація

У деяких пацієнтів, які застосовували метотрексат, спостерігалася фотосенсибілізація, що проявлялася у вигляді реакції подібної до сонячного опіку (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати впливу інтенсивного сонячного світла або УФ-променів, якщо немає медичних показань. Пацієнти повинні використовувати належний захист від сонця, щоб запобігти впливу інтенсивного сонячного світла.

Дерматит та сонячні опіки, спричинені випромінюванням, можуть повторитися під час застосування метотрексату (так звані реакції пам'яті).

Псоріатичні ураження можуть посилюватися під дією УФ-випромінювання при одночасному застосуванні метотрексату.

Метотрексат не рекомендований до застосування дітям віком до 3 років у зв'язку з відсутністю достатньої інформації щодо ефективності та безпеки його застосування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Повідомляли про виникнення енцефалопатії/лейкоенцефалопатії при застосуванні метотрексату онкологічним пацієнтам, і їх виникнення не може бути виключено при застосуванні метотрексату неонкологічним пацієнтам.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів, які застосовували метотрексат, переважно у разі його сумісного застосування з іншими імуносупресивними препаратами. ПМЛ може мати фатальні наслідки. Це слід враховувати при диференційній діагностиці у пацієнтів з імунодефіцитом, у яких зафіксовано погіршення уже наявних або поява нових неврологічних симптомів.

Препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у жінок

У період лікування метотрексатом жінкам не слід вагітніти, а ефективні контрацептивні заходи слід застосовувати під час лікування метотрексатом та принаймні 6 місяців після цього (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком терапії жінки дітородного віку повинні бути проінформовані про ризик вад розвитку, пов'язаних з метотрексатом, і необхідно з упевненістю виключити наявність вагітності шляхом прийняття відповідних заходів, наприклад, тесту на вагітність. Під час лікування тести на вагітність слід повторювати відповідно до клінічних потреб (наприклад, після будь-якого розриву у використанні контрацептивів). Пацієнтам дітородного віку слід консультувати з питань профілактики та

планування вагітність.

Контрацепція у чоловіків

Невідомо, чи є метотрексат у спермі. Дослідженнях на тваринах показали, що метотрексат є генотоксичним, так що ризик генотоксичного впливу на сперматозоїди не можна повністю виключити. Обмежені клінічні дані не свідчать про підвищений ризик виникнення вад розвитку або викидня після прийому батьком метотрексату з низькою дозою (менше 30 мг на тиждень). Що стосується більш високих доз, недостатньо даних для оцінки ризиків виникнення вад розвитку або викидня.

В якості запобіжних заходів сексуально активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнерам рекомендується використовувати безпечні заходи контрацепції під час лікування пацієнта чоловічої статі і протягом як мінімум 3 місяців після припинення лікування метотрексатом. Чоловіки не повинні здавати сперму під час терапії метотрексатом або протягом 3 місяців після її припинення.

Вагітність

Застосування метотрексату протипоказане у період вагітності за неонкологічними показаннями (див. розділи «Протипоказання» і «Особливі заходи безпеки»).

Якщо жінка завагітніла під час лікування метотрексатом або в період 6 місяців після цього, слід надати медичну консультацію щодо ризику шкідливого впливу на дитину, пов'язану з лікуванням, та провести ультрасонографічне обстеження для підтвердження нормального розвитку плода.

У дослідженнях на тваринах метотрексат виявив репродуктивну токсичність, особливо протягом першого триместру вагітності. Метотрексат чинить тератогенну дію у людини; повідомлялося, що це може спричинити смерть плода та/або вроджені вади (наприклад, черепно-лицьову, серцево-судинну, центральної нервової системи та вади розвитку кінцівок).

Метотрексат - це потужний тератоген людини, що підвищує ризик виникнення мимовільних абортів, внутрішньоутробної затримки росту та вроджених вад розвитку у разі застосування препарату під час вагітності.

- Повідомлялося про спонтанні аборти у 42,5 % вагітних жінок, яким застосовували терапію метотрексатом у низьких дозах (менше 30 мг/тиждень) порівняно із 22,5 % пацієток, які отримували терапію іншими препаратами.
- Основні вроджені дефекти виникли у 6,6 % новонароджених, матерям яких проводили лікування метотрексатом з низькою дозою (менше 30 мг/тиждень) під час вагітності, порівняно з приблизно 4 % новонароджених у пацієнтів, які приймали інші препарати.

Недостатньо даних щодо впливу метотрексату під час вагітності у дозуванні понад 30 мг/тиждень, однак очікуються більш високі показники спонтанних абортів та вроджених вад розвитку.

Повідомлялось про нормальну вагітність, за умови відміни метотрексату до зачаття.

Період годування груддю

Оскільки метотрексат проникає у грудне молоко і може викликати токсичні ефекти у грудних

дітей, годування груддю під час лікування метотрексатом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Якщо застосування препарату в цей період є необхідним, годування груддю до початку лікування препаратом необхідно припинити.

Фертильність

Метотрексат впливає на сперматогенез та оогенез і може знижувати фертильність. Повідомлялося, що метотрексат викликає олігоспермію, менструальну дисфункцію та аменорею. Ці ефекти в більшості випадків є оборотними після припинення терапії.

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

Метортрит Ромфарм має слабкий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. При лікуванні метотрексатом можуть спостерігатися такі побічні ефекти з боку центральної нервової системи як втомлюваність та сплутаність свідомості.

Спосіб застосування та дози.

Призначати Метортрит Ромфарм можуть тільки лікарі, які мають досвід у застосуванні метотрексату і яким відомі всі ризики терапії цим лікарським засобом.

Важливі попередження щодо дозування Метортриту Ромфарм (метотрексату):
Метотрексат для лікування ревматоїдного артриту, активного ювенільного ідіопатичного артриту, псоріазу та псоріатичного артриту слід вводити 1 раз на тиждень.
Метортрит Ромфарм слід застосовувати лише 1 раз на тиждень. Помилкове дозування при застосуванні Метортриту Ромфарм може призвести до серйозних побічних ефектів, включаючи летальний наслідок.
Прохання уважно прочитати цей розділ перед тим, як застосовувати цей лікарський засіб.

Метортрит Ромфарм слід вводити 1 раз на тиждень.

Пацієнта (особи, яка здійснює догляд) слід чітко проінформувати, що Метортрит Ромфарм необхідно застосовувати 1 раз на тиждень, і робити це щоразу, коли видається новий рецепт або відпускається лікарський засіб.

Встановити фіксований день тижня як день ін'єкції.

Проконсультувати пацієнта (особу, яка здійснює догляд) щодо ознак передозування метотрексату та наголосити про негайне звернення до лікаря у разі підозри на передозування.

Загальний догляд за пацієнтом має здійснювати медичний персонал. Проте у певних випадках лікар може вирішити, що пацієнт здатен самотійно вводити лікарський засіб. У цьому випадку

лікар повинен провести детальну підготовку пацієнта перед призначенням препарату.

Дорослі пацієнти, хворі на ревматоїдний артрит

Рекомендовано вводити парентерально пробну дозу за 1 тиждень до початка лікування з метою виявлення ідіосинкразійних побічних реакцій.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, яку слід вводити підшкірно 1 раз на тиждень. Залежно від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня. Не слід перевищувати максимальну тижневу дозу 25 мг. Також введення доз, що перевищують 20 мг на тиждень, асоціюється зі значним зростанням токсичного впливу, особливо з пригніченням функцій кісткового мозку.

Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 4-8 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід поступово зменшувати до найнижчої ефективної підтримуючої дози. Після припинення терапії може настати рецидив ревматоїдного артриту. Терапія ревматоїдного артриту із застосуванням метотрексату являє собою тривале лікування. Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Діти віком від 3 років, хворі на поліартритну форму ювенільного (ідіопатичного) артриту

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м² поверхні тіла 1 раз на тиждень. У разі недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м² поверхні тіла 1 раз на тиждень. Слід також розглядати питання про збільшення частоти моніторингу при підвищенні дози.

У зв'язку з відсутністю достовірної інформації про внутрішньовенне застосування метотрексату у дітей та підлітків метотрексат слід вводити підшкірно або внутрішньом'язово.

Дана група пацієнтів повинна проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід застосування препарату дітям та підліткам.

Застосування Метотриту Ромфарм для лікування дітей віком до 3 років не рекомендоване, оскільки відсутні дані щодо ефективності та безпеки його застосування цій групі пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Дози для хворих на вульгарний псоріаз і псоріатичний артрит

Рекомендується пробне парентеральне введення 5-10 мг метотрексату за 1 тиждень до початку терапії з метою виявлення ідіосинкразійних небажаних ефектів.

Рекомендована початкова доза – 7,5 мг метотрексату 1 раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Дозу можна поступово збільшувати, однак не слід перевищувати тижневу дозу 25 мг метотрексату. Прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 2-6 тижнів. Залежно від клінічної симптоматики та лабораторних показників лікування потім продовжують або припиняють.

Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід зменшувати поступово до найнижчої можливої ефективної підтримуючої дози. Застосування доз вище 25 мг може бути клінічно виправдано, але максимальна тижнева доза метотрексату не повинна перевищувати 30 мг, внаслідок помітного посилення токсичності препарату.

Терапія вульгарного псоріазу і псоріатичного артриту із застосуванням метотрексату являє собою тривале лікування. Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Препарат Метортрит Ромфарм слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок (див. розділи «Протипоказання» і «Побічні реакції»). Дозу слід коригувати таким чином:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	% дози, яка має вводитися
≥ 60	100 % дози
30-59	50 % дози
< 30	не слід призначати Метортрит Ромфарм

Пацієнти з печінковою недостатністю

Метотрексат слід призначати з особливою обережністю або взагалі не призначати пацієнтам з існуючим тяжким захворюванням печінки або захворюванням печінки в анамнезі, особливо якщо таке захворювання пов'язане зі зловживанням алкоголем.

Якщо рівень білірубіну становить >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), то застосування метотрексату протипоказане (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти, у яких наявний третій простір рідини в організмі (плевральний випіт, асцит)

Оскільки у пацієнтів з наявним третім простором рідини в організмі період напіввиведення Метортриту Ромфарм може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю, може виникнути потреба у зменшенні дози або, у деяких випадках, у припиненні введення метотрексату (див. розділи «Фармакокінетика» і «Побічні реакції»).

Спосіб застосування

Вміст одного попередньо заповненого шприца призначений тільки для одноразового застосування.

Метортрит Ромфарм, розчин для ін'єкцій, можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно. Для дітей (віком від 3 років) і підлітків застосовувати тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції. Введення дорослим слід проводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Метортрит Ромфарм, розчин для ін'єкцій, слід перевіряти візуально перед введенням. Тільки прозорий розчин без механічних включень придатний до застосування.

Необхідно вживати заходів (користуватися захисними рукавичками та окулярами) для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат усе

ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку слід негайно промити великою кількістю води (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Увага:

При переході від перорального до парентерального застосування може виникнути потреба у зниженні дози через різну біодоступність метотрексату після перорального застосування.

Можливим є додавання фолієвої кислоти або фолінової кислоти згідно з поточними терапевтичними керівництвами.

Діти.

Дітям віком від 3 років лікарський засіб застосовують при поліартритній формі ювенільного (ідіопатичного) артрити.

Застосування препарату для лікування дітей віком до 3 років не рекомендоване, оскільки відсутні дані щодо ефективності та безпеки його застосування цій групі пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування. Токсичні побічні ефекти метотрексату у більшості стосувалися пригнічення системи кровотворення та травної системи. Симптоми включають лейкоцитопенію, тромбоцитопенію, анемію, панцитопенію, нейтропенію, пригнічення кісткового мозку, запалення слизових оболонок, стоматит, утворення виразок у ротовій порожнині, нудоту, блювання, утворення виразок та кровотечі у шлунково-кишковому тракті. У деяких пацієнтів симптоми передозування були відсутні. Повідомляли про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

Лікування при передозуванні. Кальцію фолінат являє собою специфічний антидот для нейтралізації токсичних побічних ефектів метотрексату.

У разі випадкового передозування кальцію фолінат слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово у дозі, що дорівнює або перевищує дозу метотрексату, не пізніше ніж через 1 годину після застосування метотрексату. Потім вводити ще кілька доз кальцію фолінату, поки концентрація метотрексату у сироватці крові не стане нижчою за 10^{-7} моль/л.

У разі значного передозування може виникнути необхідність у гідратації організму та підлужуванні сечі для запобігання випаданню осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу із використанням діалізаторів з високою проникністю («high-flux»).

У пацієнтів із ревматоїдним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, псоріатичним артритом або псоріазом вульгарним введення фолієвої або фолінової кислоти може зменшити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, запалення слизової оболонки порожнини рота, випадання волосся і збільшення рівня печінкових ферментів), див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Перед застосуванням продуктів фолієвої кислоти рекомендується провести моніторинг рівня вітаміну В₁₂, оскільки фолієва кислота може маскувати дефіцит вітаміну В₁₂, особливо у дорослих віком від 50 років.

Побічні реакції.

Частота і тяжкість побічних реакцій зазвичай залежать від дози, способу застосування та тривалості лікування метотрексатом. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низькій дозі і на будь-якому етапі терапії, необхідний постійний нагляд з боку лікаря.

Більшість побічних ефектів є оборотними, якщо їх виявити вчасно. Однак серйозні побічні реакції в окремих випадках можуть призвести до раптової смерті.

Виразки ротової порожнини зазвичай є першою ознакою токсичності.

При виникненні побічних реакцій, залежно від їх тяжкості та інтенсивності, слід зменшити дозу або припинити терапію та вжити відповідних заходів (див. розділ «Передозування»). Поновлювати терапію метотрексатом слід з обережністю, ретельно оцінивши її необхідність, адже можливі рецидиви токсичності.

Найбільш серйозні побічні реакції застосування препарату Метортрит Ромфарм включають тромбоцитопенію, лейкопенію, головний біль, запаморочення, кашель, втрату апетиту, діарею, біль у животі, нудоту, блювання, запалення та виразки слизової оболонки рота і горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), збільшення печінкових ферментів та білірубіну, облісіння, зниження кліренсу креатиніну, виснаження та нездужання.

Найбільш серйозні побічні реакції застосування препарату включають пригнічення кісткового мозку, легенеvu токсичність, гепатотоксичність, ниркову токсичність, нейротоксичність, тромбоемболію, анафілактичний шок та синдром Стівенса-Джонсона.

Найбільш досліджуваними побічними реакціями є пригнічення системи кровотворення та шлунково-кишкові розлади.

Частоту нижчезазначених побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Інфекції та інвазії:

часто – оперізувальний лишай;

нечасто – опортуністичні інфекції (які можуть бути летальними в деяких випадках);

рідко – сепсис (у тому числі і летальний результат);

дуже рідко – герпетичний гепатит, криптококоз, гістоплазмоз, цитомегаловірусні інфекції (в тому числі пневмонія), дисемінований простий герпес, нокардіоз, пневмоцистна пневмонія (викликана *Pneumocystis jirovecii*);

частота невідома – пневмонія, реактивація інфекції гепатиту В, погіршення інфекції гепатиту С.

З боку серця:

дуже рідко – перикардит, ексудативний перикардит, тампонада перикарда.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:

дуже часто – тромбоцитопенія, лейкопенія;

часто – анемія, панцитопенія, пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз;

рідко – мегалобластна анемія;

дуже рідко – апластична анемія, лімфаденопатія (частково оборотна), лімфопроліферативні розлади, еозинофілія, нейтропенія.

З боку імунної системи:

нечасто – алергічні реакції, анафілактичний шок, імуносупресія;

дуже рідко – гіпогаммаглобулінемія.

З боку обміну речовин і харчування:

нечасто – цукровий діабет.

Психічні розлади:

нечасто – депресія;

рідко – зміни настрою, тимчасове порушення сприйняття.

З боку нервової системи:

дуже часто – головний біль, запаморочення;

часто – сонливість, парестезія;

нечасто – геміпарез, сплутаність свідомості, судоми, енцефалопатія/лейкоенцефалопатія;

рідко – парез, порушення мови, включаючи дизартрію та афазію;

дуже рідко – м'язова слабкість і біль кінцівок, зміни смаку (металевий присмак у роті), гострий асептичний менінгіт із менінгіальним синдромом (параліч, блювання), синдром черепно-мозкового нерва;

частота невідома – нейротоксичність, арахноїдит, параплегія, ступор, атаксія, підвищення тиску спинномозкової рідини, деменція.

З боку органів зору:

часто – кон'юнктивіт;

рідко – порушення зору, тяжкий тромбоз вен сітківки;

дуже рідко – періорбітальний набряк, блефарит, епіфора, світлобоязнь, тимчасова сліпота, втрата зору;

частота невідома – ретинопатія.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти і поліпи):

нечасто – злоякісна лімфома;

частота невідома – рак шкіри (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку судинної системи:

нечасто – васкуліт, алергічний васкуліт;

рідко – гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння:

дуже часто – кашель;

часто – легеневі ускладнення, спричинені інтерстиціальним альвеолітом/пневмонітом, які можуть мати летальний наслідок (незалежно від дози та тривалості лікування метотрексатом);

нечасто – легеневий фіброз, плевральний випіт;

рідко – фарингіт, дихальна недостатність, легенева емболія;

дуже рідко – хронічна інтерстиціальна хвороба легень, бронхіальна астма та схожі реакції з кашлем, задишка, патологічні дані в тесті функції легень;

частота невідома – легеневі альвеолярні крововиливи, гіпоксія.

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже часто – втрата апетиту, діарея (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), нудота, блювання, біль у животі, запалення та виразки слизової оболонки рота та горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату);

нечасто – панкреатит, шлунково-кишкові виразки і кровотечі;

рідко – ентерит, гінгівіт, мелена;

дуже рідко – гематемезис;

частота невідома – неінфекційний перитоніт, токсичний мегаколон, перфорація кишечника, глосит.

З боку жовчовивідних шляхів:

дуже часто – збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ (GPT), АСТ (GOT)), лужної фосфатази та білірубіну;

нечасто – гепатотоксичність, стеатоз печінки, хронічний фіброз печінки та цироз печінки, зниження сироваткового альбуміну;

рідко – гострий гепатит;

дуже рідко – гострий некроз печінки, гостра дегенерація печінки, печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

дуже часто – алопеція;

часто – екзантема, еритема, свербіж, виразки на шкірі;

нечасто – реакції фотосенсибілізації (реакції, подібні до сонячних опіків через підвищену чутливість шкіри до сонячного світла); тяжкі токсичні реакції: герпетичні висипання на шкірі, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла); кропив'янка, посилення пігментації шкіри, нодульоз, болісні ураження псоріатичних бляшок (псоріатичні ураження можуть посилюватися під дією УФ-випромінювання при одночасному застосуванні метотрексату (див. розділ «Особливості застосування»), порушення загоєння ран;

рідко – вугрі, посилення пігментації нігтів, оніхолізіс, акне, петехії, екхімози, мультиформна еритема, еритематозні висипання;

дуже рідко – гостра паранісія, фурункульоз, телеангіектазія;

частота невідома – лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами, дерматит.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:

нечасто – артралгія, міалгія, остеопороз;

рідко – стресові переломи;

частота невідома – остеонекроз, остеонекроз щелепи (вторинний через лімфопроліферативні порушення).

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

дуже часто – зниження кліренсу креатиніну;

нечасто – нефропатія, ниркова недостатність, цистит та виразки сечового міхура (можливо з гематурією), порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія;

рідко – гіперурикемія, підвищена концентрація сечовини та креатиніну в сироватці крові, азотемія;

дуже рідко – гематурія, протеїнурія.

Загальні порушення та зміни в місці введення:

дуже часто – астенія;

нечасто – пірексія;

частота невідома – біль у грудях, озноб, некроз у місці ін'єкції.

Вагітність, післяпологові та перинатальні порушення:

нечасто – вади розвитку плода;

рідко – аборт;

дуже рідко – смерть плода.

З боку репродуктивної системи та молочної залози:

нечасто – запалення та виразки вагіни;

рідко – транзиторна олігоспермія, минулі порушення менструації;

дуже рідко – порушення оогенезу/сперматогенезу, порушення менструального циклу, втрата лібідо, імпотенція, виділення з піхви, безпліддя, гінекомастія;

частота невідома – дисфункція сечостатевої системи.

Опис деяких побічних реакцій

Лімфома або лімфопроліферативні розлади:

повідомлялося про окремі випадки лімфоми та інших лімфопроліферативних порушень, які у низці випадків стихали після припинення лікування метотрексатом.

При внутрішньом'язовому введенні метотрексату зазвичай можуть спостерігатися побічні ефекти (відчуття печіння, утворення стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці ін'єкції. Підшкірне введення метотрексату переноситься добре. Спостерігалися тільки незначні місцеві шкірні реакції, які зникали в процесі лікування.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності Метортрит Ромфарм не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 0,75 мл або по 1 мл, або по 1,5 мл, або по 2 мл у попередньо наповненому шприці; по 1 шприцу в блістері; по 1 блістеру разом з одноразовою голкою в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник/заявник.

К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ероілор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2.