ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТАБ

(МЕТОТАВ)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 таблетка містить 2,5 мг, 7,5 мг або 10 мг метотрексату (у вигляді метотрексату динатрію);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Метотаб 2,5 мг: жовтого кольору, круглі двоопуклі таблетки, допускаються вкраплення.

Напис: 2,5.

Метотаб 7,5 мг: жовтого кольору, круглі двоопуклі таблетки, допускаються вкраплення.

Напис: 7,5.

Метотаб 10 мг: жовтого кольору, круглі двоопуклі таблетки з рискою, допускаються вкраплення. Напис: 10.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

Антинеопластичні засоби. Імуносупресанти, інші імуносупресанти. Код АТХ L04A X03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метотрексат – похідне фолієвої кислоти, належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів. Він діє під час S-фази клітинного циклу і конкурентно інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи таким чином відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, що є необхідним для синтезу ДНК та реплікації клітин. Активно

проліферуючі тканини, такі як злоякісні утворення, кістковий мозок, фетальні клітини, слизова оболонка ротової порожнини і кишечнику, клітини сечового міхура, зазвичай більш чутливі до метотрексату. Оскільки проліферація злоякісних тканин швидша за нормальну, метотрексат може порушувати їхній розвиток, не завдаючи необоротної шкоди здоровим тканинам.

Механізм дії метотрексату при захворюванні на ревматоїдний артрит невідомий, можливо, він впливає на імунні функції. Необхідне подальше вивчення дії метотрексату на імунну систему у зв'язку з ревматоїдним імунопатогенезом.

При псоріазі швидкість реплікації епітеліальних клітин у шкірі значно вища за норму. Ця різниця у швидкості проліферації є підставою для застосування метотрексату для контролю псоріатичного процесу.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні Метотаб швидко абсорбується, біодоступність висока (80 − 100 %). Після приймання дози 2 ´ 2,5 мг максимальна концентрація метотрексату в сироватці крові (C_{max}) досягається через 0,83 години і становить у середньому 170 нг/мл.

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 та місяців. При застосуванні в низьких дозах у цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату. Термінальний період напіввиведення метотрексату варіює від 3 до 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 більше. Приблизно 10 % від прийнятої дози метаболізується в печінці. Головним метаболітом метотрексату є 7-гідроксиметотрексат. Метотрексат екскретується переважно у незміненому вигляді нирками (шляхом фільтрації у клубочках і активної секреції у проксимальних канальцях). Приблизно 5-20 % метотрексату і 1-5 % 7-гідроксиметотрексату виводиться з жовчю. Наявна виражена ентерогепатична рециркуляція метотрексату.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок виведення метотрексату відбувається значно повільніше. Не відомо, чи впливають порушення функції печінки на виведення метотрексату.

Існує значна між- та внутрішньоіндивідуальна варіабельність, зокрема при повторному дозуванні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит в активній формі у дорослих пацієнтів, яким показане лікування хворобо-модифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПРП).

Тяжкі та поширені форми псоріазу вульгарного, особливо бляшкового типу, у дорослих пацієнтів при неефективності традиційної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії та застосування ретиноїдів.

Підтримуюча терапія гострого лімфолейкозу.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.

· Захворювання печінки, пов’язані з хронічним зловживанням алкоголем та значні порушення функції печінки (рівень білірубіну > 85,5 мкмоль/л).

· Зловживання алкоголем.

· Печінкова недостатність.

· Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв).

· Наявні порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).

· Порушення з боку крові в анамнезі.

· Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або ВІЛ), імунодефіцитні стани.

· Стоматит, виразки ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.

· Період вагітності або годування груддю.

· Вакцинація живими вакцинами в період лікування метотрексатом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Засоби для анестезії на основі *окису азоту* можуть посилювати вплив метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти, наслідком чого є непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку високого ступеня тяжкості, стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.

Алкоголь, гепатотоксичні та гематотоксичні препарати

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання алкоголю або супутнього приймання інших гепатотоксичних препаратів. При застосуванні метотрексату пацієнтам, які одночасно приймають інші гепато- і гематотоксичні препарати (наприклад, лефлюномід, метамізол), необхідна особлива обережність. Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності. При комбінованій терапії метотрексатом і лефлюномідом частота розвитку панцитопенії та гепатотоксичних ефектів збільшується.

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 кишечнику 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 шлунково-кишковий тракт.

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

Метотрексат зв'язується з білками плазми крові і може витіснятися іншими лікарськими засобами, що зв'язуються з білками, наприклад саліцилатами, гіпоглікемічними засобами, сечогінними засобами, сульфонамідами, дифенілгідантоїнами, тетрациклінами, протисудомними засобами, хлорамфеніколом і параамінобензойною кислотою, а також кислотними протизапальними засобами, що при сумісному застосуванні можуть призводити до розвитку підвищеної токсичності.

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Пробенецид, слабкі органічні кислоти (наприклад, петлеві діуретики) та піразоли (фенілбутазон) можуть уповільнювати виведення метотрексату, внаслідок чого може зростати його концентрація в сироватці крові та посилюватися гематологічна токсичність. Ризик токсичних ефектів також зростає у разі комбінованого застосування метотрексату в низьких дозах і НПЗП або саліцилатів. З обережністю слід застосовувати НПЗП та метотрексат протягом 24 годин після прийому препарату, коли рівень метотрексату у плазмі крові може підвищитися та спричинити підвищення токсичності препарату. Дослідження на тваринах показали, що НПЗП, у тому числі саліцилова кислота, спричиняють зниження канальцевої секреції метотрексату і відповідно посилюють його токсичний ефект. Проте під час клінічних досліджень, у яких НПЗП та саліцилову кислоту застосовували як препарати супутньої терапії для лікування пацієнтів із ревматоїдним артритом, не відзначено збільшення частоти побічних реакцій. Згадані препарати дозволяється продовжувати/застосовувати у складі комплексної терапії ревматоїдного артриту одночасно з метотрексатом, але лише під ретельним медичним наглядом.

Необхідно бути обережними при одночасному застосуванні НПЗП та метотрексату, оскільки при їх одночасному застосуванні повідомляли про серйозні побічні реакції, такі як раптове тяжке пригнічення кісткового мозку, апластична анемія та шлунково-кишкова токсичність, та навіть про окремі летальні випадки.

Препарати, які несприятливо діють на кістковий мозок

При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на кістковий мозок (наприклад, сульфонамід, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін), слід враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень. *Піриметамін або котримоксазол*, що застосовують у комбінації з метотрексатом, можуть спричиняти панцитопенію, імовірно за рахунок додаткового пригнічення редуктази дигідрофолієвої кислоти внаслідок впливу цих речовин та метотрексату. Одночасне застосування метамізолу і метотрексату може посилювати гематотоксичну дію метотрексату, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому слід уникати одночасного застосування цих препаратів.

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.

Продукти, що містять фолієву кислоту або кислоту фолінову

Вітамінні препарати або інші препарати, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знизити ефективність метотрексату.

Інші протиревматичні препарати

При комбінованому застосуванні з іншими протиревматичними препаратами (наприклад, зі солями золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином) токсична дія метотрексату зазвичай не посилюється.

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.

Меркаптопурин

Метотрексат підвищує рівень меркаптопурину в плазмі крові, імовірно, за рахунок сповільнення метаболізму меркаптопурину. Супутнє застосування метотрексату та меркаптопурину може потребувати корекції дози.

Інгібітори протонного насоса

При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонного насоса (наприклад, омепразолу або пантопразолу) можлива їх взаємодія. Омепразол може знижувати нирковий кліренс метотрексату, а пантопразол може інгібувати ниркову елімінацію метаболіту 7-гідроксиметотрексату, що в одному випадку супроводжувалося розвитком міалгії та тремору. Необхідно брати до уваги фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом і флуклоксациліном (при цьому знижується площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) для метотрексату), антиконвульсантами (знижується концентрація метотрексату в крові). Після застосування метотрексату разом з оксациліном і омепразолом в окремих випадках спостерігалося значне підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові. Повідомляли про взаємодію між лефлюномідом і метотрексатом (із розвитком цирозу печінки, м’язово-скелетних інфекцій та зниженням кількості тромбоцитів).

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

Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, пероральні контрацептиви, тетрацикліни, похідні амідопірину, сульфаміди та параамінобензойна кислота заміщають метотрексат у процесі зв’язування зі сироватковим альбуміном, унаслідок чого підвищується його біодоступність (опосередковане збільшення дози).

Колестирамін може посилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання у процес ентерогепатичної циркуляції. При проведенні променевої терапії у період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м’яких тканин та кісток.

У разі одночасного застосування з іншими цитостатиками кліренс метотрексату може знижуватися.

Вітамінні комплекси і препарати заліза для перорального застосування, що містять фолієву кислоту, можуть змінювати реакцію організму на терапію метотрексатом.

Цитостатики

Кліренс метотрексату може знижуватись при застосуванні у комбінації з цитостатиками. Метотрексат може збільшити період напіврозпаду 5-фторурацилу.

Теофілін

Метотрексат може знижувати кліренс теофіліну, тому необхідно контролювати рівень теофіліну при його одночасному застосуванні з метотрексатом.

Напої, які містять кофеїн і теофілін

Слід уникнути надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн або теофілін (кава, холодні кофеїновмісні напої, чорний чай) під час лікування метотрексатом, оскільки це може зменшити ефективність метотрексату через взаємодію метотрексату та метиксантину аденозинових рецепторів.

Цитарабін

Випадки тяжких невротичних розладів від головного болю до паралічу, коми та інсультоподібних епізодів спостерігалися переважно у дітей та підлітків на тлі лікування метотрексатом у комбінації з цитарабіном.

Під час супутнього застосування з метотрексатом L-аспарагіназа блокує дію останнього.

В окремих випадках кортикостероїди призводили до генералізованого оперізувального лишаю у пацієнтів з оперізувальним лишаєм або постгерпетичною невралгією та при супутньому прийомі метотрексату.

Аміодарон спричиняв утворення виразок на шкірі у пацієнтів, які застосовували метотрексат для лікування псоріазу. У деяких пацієнтів із псоріазом, які застосовували метотрексат у комбінації з PUVA-терапією, повідомлялось про рак шкіри. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні еритроцитарної маси і метотрексату через збільшення його токсичного ефекту внаслідок тривалої високої концентрації метотрексату в сироватці крові. Доведено, що супутнє введення леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/пролонгування концентрації цього препарату в крові до потенційно токсичного рівня. Рівень метотрексату і леветирацетаму потрібно ретельно контролювати у пацієнтів, які отримували супутню терапію цими двома препаратами. Пригнічення кісткового мозку та зниження рівня фолатів зафіксовано при одночасному застосуванні триамтерену та метотрексату.

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом має здійснюватися під наглядом кваліфікованих лікарів-онкологів, дерматологів або ревматологів, які мають досвід застосування хіміотерапевтичних засобів та

ознайомлені з можливими ризиками від застосування метотрексату. Пацієнта потрібно чітко проінформувати про те, що препарат слід застосовувати *1 раз на тиждень*. Лікар повинен вказати на рецепті день тижня, коли слід приймати препарат. Пацієнта необхідно попередити, наскільки важливо дотримуватися прийому препарату *1 раз на тиждень*, та про те, що неправильне (щоденне) застосування може призвести до тяжких токсичних реакцій.

Токсичність

Під час терапії метотрексатом необхідний пильний нагляд за пацієнтами з боку кваліфікованих лікарів, які мають досвід застосування антиметаболітної терапії, з метою своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних реакцій. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів потрібно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих застережних заходів. Проте прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним підвищенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку. Припинення прийому метотрексату не завжди призводить до повної регресії побічних реакцій. Обов'язковою умовою лікування метотрексатом є визначення рівня метотрексату в сироватці крові. У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах тіла («третій простір»), таким як асцит та плевральний випіт, період напіввиведення метотрексату з плазми крові довший і може призвести до виникнення несподіваної токсичності. Якщо це можливо, накопичення рідини слід видалити за допомогою пункції до початку терапії метотрексатом.

Кров та лімфатична система

Метотрексат може пригнічувати гемопоез, таким чином спричиняючи анемію, апластичну анемію, панцитопенію, лейкопенію, нейтропенію та/або тромбоцитопенію.

Першими ознаками цих небезпечних для життя ускладнень можуть бути: гарячка, біль у горлі, виразка слизової оболонки порожнини рота, грипоподібні симптоми, значне виснаження, носова кровотеча та крововилив у шкіру. При лікуванні неопластичних захворювань терапію метотрексатом слід продовжувати, тільки якщо можлива користь переважає ризик тяжкої мієлосупресії. Зокрема, при тривалому застосуванні у пацієнтів літнього віку зафіксована мегалобластна анемія. Метотрексат не слід застосовувати у разі появи шлунково-кишкових виразок або виразкового коліту (див. розділ «Протипоказання»).

Після терапії лікарськими засобами, що посилюють мієлотоксичну дію, а також після опромінення, у т.ч. кісткового мозку, знижується резерв кісткового мозку. На тлі терапії метотрексатом це може призвести до підвищеної чутливості кісткового мозку та пригнічення його гематопоетичної функції. При проведенні довготривалої терапії зі застосуванням метотрексату необхідне проведення біопсії кісткового мозку. При одночасному застосуванні з променевою терапією метотрексат може збільшувати ризик некрозу м'яких тканин.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

При проведенні променевої терапії в період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м'яких тканин та кісток. Під час терапії метотрексатом у високих дозах спостерігався перехідний гострий неврологічний синдром, який може проявлятися, зокрема через поведінкові аномалії, локальні сенсомоторні симптоми (включаючи тимчасову сліпоту) та аномальні рефлекси. Точна причина не встановлена. Випадки серйозних побічних неврологічних реакцій від головного болю до паралічу, коми та епізодів інсульту спостерігались переважно у дітей та підлітків, які застосовували метотрексат у комбінації з цитарабіном. Особлива обережність потрібна при одночасному прийомі НПЗП та метотрексату.

Повідомлялось про пов’язані з цим серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки, такі як тяжке та непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку, апластична анемія та шлунково-кишкова токсичність, особливо після введення високих доз метотрексату.

Функція печінки

Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, у період лікування препаратом не слід без явної необхідності призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значно обмежити вживання алкоголю. Особливо ретельно потрібно контролювати рівень печінкових ферментів у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлюномідом). Метотрексат може спричинити гострий гепатит та хронічну з можливим летальним наслідком печінкову токсичність (фіброз, цироз), але зазвичай тільки після тривалого застосування. Часто спостерігалось стійке підвищення рівня печінкових ферментів. Воно зазвичай є тимчасовим та безсимптомним та не є попередньою ознакою подальшого захворювання печінки. Хронічна токсичність зазвичай проявляється після введення лікарського засобу протягом тривалого періоду часу (зазвичай після двох років або більше) та після прийому загальної кумулятивної дози не менше 1,5 г. Дослідження за участю пацієнтів із псоріазом свідчать про кореляцію між гепатотоксичністю та загальною кумулятивною дозою, завдяки чому токсична дія збільшується внаслідок зловживання алкоголем, ожиріння, діабету та літнього віку. Біопсія печінки, проведена після тривалого лікування метотрексатом, часто демонструє гістологічні зміни. Також повідомлялося про випадки фіброзу та цирозу. Застосування метотрексату може спричиняти реактивацію гепатиту В або загострення гепатиту С, які в деяких випадках були летальними. Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В вже після припинення терапії метотрексатом. Тому пацієнтам із перенесеним гепатитом В або С необхідно проводити клінічні та лабораторні дослідження, щоб визначити доцільність терапії метотрексатом. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів із неактивними, хронічними інфекціями (такими, як оперізувальний лишай, туберкульоз) через їхню можливу активацію. Особливої обережності при лікуванні метотрексатом слід дотримуватись хворим на інсулінозалежний цукровий діабет, оскільки під час лікування метотрексатом в окремих випадках може розвинутись цироз печінки без тимчасового збільшення рівня трансаміназ.

Функція нирок

Через затримку виведення метотрексату лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок слід проводити з підвищеною обережністю та в низьких дозах (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час лікування метотрексатом функція нирок може погіршуватися зі збільшенням певних лабораторних показників (рівень креатиніну, сечовини та сечової кислоти в сироватці крові), що може призвести до гострої ниркової недостатності з олігурією/анурією. Це, ймовірно, обумовлено преципітацією метотрексату та його метаболітів у ниркових канальцях. Умови, які призводять до зневоднення, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть збільшити токсичність за рахунок підвищеного рівня діючої речовини. У цих випадках слід провести підтримуючу терапію, а лікування метотрексатом необхідно призупинити до зникнення симптомів.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

У разі виникнення виразкового стоматиту або діареї, гематемезу, випорожнень чорного кольору або домішок крові в калі терапію слід призупинити, оскільки може виникнути геморагічний ентерит та летальні випадки внаслідок перфорації кишечнику.

Нервова система

Хронічна лейкоенцефалопатія також спостерігалась у пацієнтів, яким проводилось повторне лікування метотрексатом у високих дозах із застосуванням кальцію фолінату без попередньої краніальної променевої терапії. Також повідомлялось про випадки лейкоенцефалопатії у пацієнтів, які приймали метотрексат перорально.

Функція легень

При лікуванні пацієнтів із порушеннями функції легень необхідна особлива обережність. Легеневі ускладнення, плевральний випіт, альвеоліт або пневмоніт з такими симптомами, як сухий непродуктивний кашель, гарячка, загальне нездужання, кашель, грудний біль, задишка, гіпоксемія та виявлений на рентгенограмі грудної клітки інфільтрат або неспецифічна пневмонія, що виникають під час лікування метотрексатом, можуть свідчити про потенційно небезпечне та, можливо, летальне ураження. Біопсія легень показала різні результати (наприклад, інтерстиціальний набряк, мононуклеарні інфільтрати або некротизуючу гранульому). У разі підозри на ці ускладнення лікування метотрексатом необхідно негайно припинити і провести ретельне обстеження, щоб виключити інфекції та пухлини. Метотрексатіндуковані захворювання легень можуть виникати гостро в будь-який час під час терапії; вони не завжди є повністю оборотними та спостерігались при прийомі дози 7,5 мг/тиждень. Може виникати гострий або хронічний інтерстиціальний пневмоніт, часто пов’язаний з еозинофілією крові, також були повідомлення про летальні наслідки. Симптоми зазвичай включають задишку, кашель (особливо сухий непродуктивний кашель), біль у грудній клітці та гарячку; їх слід відстежувати у пацієнтів під час кожного подальшого візиту до лікаря. Пацієнтів слід проінформувати про ризик розвитку пневмоніту та порадити негайно звернутися до лікаря у разі виникнення стійкого кашлю або задишки. Крім того, на тлі прийому метотрексату повідомлялось про легеневу альвеолярну кровотечу при ревматологічних та пов’язаних показаннях. Це явище також може бути пов’язане з васкулітом та іншими супутніми захворюваннями. Слід враховувати результати швидких досліджень при підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу для підтвердження діагнозу. Опортуністичні інфекції, в т.ч. пневмоцистна пневмонія (*Pneumocystis jirovecii*), можуть виникати на тлі прийому метотрексату і можуть бути летальними. Якщо у пацієнта спостерігаються легеневі симптоми, слід врахувати можливість розвитку пневмоцистної пневмонії (*Pneumocystis jirovecii*).

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Повідомлялося про розвиток тяжких, іноді з летальним наслідком, шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) після одноразового або тривалого застосування метотрексату.

Імунна система

Цитостатики можуть збільшувати ризик інфекції після вакцинації живими вакцинами. Цитостатики здатні зменшувати вироблення антитіл після вакцинації проти грипу. Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати тестів (методів імунологічних тестів, що використовуються для збору даних про імунні реакції). Вакцинації, що проводяться під час лікування метотрексатом, можуть бути неефективними. У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами. Особлива обережність необхідна при лікуванні метотрексатом пацієнтів із прогресуючими інфекціями. Метотрексат протипоказаний пацієнтам зі синдромами імунодефіциту, які є очевидними або підтверджені результатами лабораторних тестів. Крім цього, з обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з такими інфекціями, що спричинюють вітряну віспу та оперізувальний лишай.

Новоутворення

У пацієнтів зі швидкозростаючими пухлинами метотрексат, як і інші цитостатичні лікарські засоби, може викликати синдром лізису пухлини. Проведення відповідної підтримуючої медикаментозної терапії може запобігти розвитку або зменшити прояви даних ускладнень. У пацієнтів, які отримують метотрексат у низьких дозах, може розвиватися злоякісна лімфома, у таких випадках лікування метотрексатом слід припинити. При відсутності спонтанної регресії лімфоми необхідно розпочати терапію цитотоксичними лікарськими засобами.

Добавки фолієвої кислоти

Дефіцит фолієвої кислоти може підвищити токсичність метотрексату.

Прийом фолієвої кислоти або фолінової кислоти може знизити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, стоматит, алопеція та збільшення активності печінкових ферментів). Перед прийомом лікарських засобів, що містять фолієву кислоту, рекомендується перевіряти вміст вітаміну B_{12}, оскільки застосування фолатів може маскувати дефіцит вітаміну B_{12}, особливо в осіб віком від 50 років. Метотрексат необхідно з великою обережністю призначати (якщо це конче потрібно) пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними чи в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем).

Фертильність та репродуктивна функція

Фертильність

Повідомляли, що метотрексат може негативно впливати на репродуктивну функцію, спричиняти олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час терапії та протягом нетривалого періоду після її припинення. Окрім цього, метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології. Відповідно, лікар має попередити пацієнтів репродуктивного віку про всі можливі ризики, пов’язані з прийомом препарату.

Тератогенність – ризик репродуктивної токсичності

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології у людей. Отже, лікар має попередити жінок репродуктивного віку про можливий вплив на репродуктивну функцію, викидні та вроджені вади розвитку. Перед початком лікування метотрексатом необхідно підтвердити відсутність вагітності. Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Рекомендується користуватися надійними контрацептивними засобами у період лікування пацієнта чоловічої статі і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Оскільки метотрексат може призвести до серйозного та потенційно незворотного порушення сперматогенезу, чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії.

Рекомендовані дослідження та застережні заходи

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви:
Необхідно проводити аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів (ALT, AST, ЛФ), білірубіну, альбуміну сироватки і показників функції нирок, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки. За наявності клінічних показань призначають дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту (A, B, C). Залежно від дозування або застосованого протоколу терапії необхідно

регулярно контролювати рівень метотрексату в сироватці крові, зокрема під час та після терапії високими дозами метотрексату. Коригування дози метотрексату та проведення захисної терапії дозволяє значно знизити токсичність та потенційну смертність на тлі застосування метотрексату. Пацієнти, які страждають на плевральний випіт, асцит, обструкцію шлунково-кишкового тракту, яким проводилась попередня терапія цисплатином, дегідратація, зниження pH сечі, або пацієнти з порушеннями функції нирок мають підвищений ризик збільшення або лише повільного зниження рівня метотрексату. Стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати.

У деяких пацієнтів може також спостерігатись уповільнене виведення метотрексату без вказаних вище причин. Протягом 48 годин після введення препарату важливо перевіряти концентрацію метотрексату, оскільки можливе її збільшення може призвести до незворотної токсичності.

Під час лікування (щомісяця в перші 6 місяців і не рідше ніж кожні 3 місяці в подальшому): при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень.

Обстеження ротової порожнини і горла для виявлення змін слизових оболонок.

Аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів (щодня або щотижня). Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричиняти пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування метотрексатом негайно припиняють і призначають симптоматичну підтримуючу терапію. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти лікарю про будь-які ознаки і симптоми, що свідчать про розвиток інфекції. При супутній терапії гематотоксичними препаратами (наприклад, лефлуномідом) необхідно ретельно стежити за кількістю лейкоцитів і тромбоцитів у крові.

Дослідження функції печінки. Лікування не слід розпочинати або його слід припиняти, якщо є стійкі або значні відхилення в функціональних тестах печінки, інших неінвазивних дослідженнях на фіброз печінки або біопсії печінки.

Повідомлялося про тимчасове підвищення рівня трансаміназ у два-три рази вище верхньої межі норми у пацієнтів з частотою 13-20 %. Постійне підвищення рівня печінкових ферментів та/або зниження рівня сироваткового альбуміну може свідчити про тяжку гепатотоксичність. У разі стійкого підвищення рівня печінкових ферментів слід розглянути можливість зменшення дози або припинення терапії.

Гістологічним змінам, фіброзу та рідше цирозу печінки можуть не передувати аномальні тести функції печінки. Існують випадки цирозу, коли трансаміназ в нормі. Тому слід розглянути неінвазивні методи діагностики для моніторингу стану печінки, крім тестів функції печінки. Біопсію печінки слід розглядати на індивідуальній основі, враховуючи супутні захворювання пацієнта, історію хвороби та ризики, пов’язані з біопсією. Фактори ризику гепатотоксичності включають надмірне вживання алкоголю в минулому, стійке підвищення рівня печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, сімейний анамнез спадкових захворювань печінки, цукровий діабет, ожиріння та попередній контакт з гепатотоксичними препаратами або хімічними речовинами та тривале лікування метотрексатом.

Під час лікування метотрексатом не слід призначати додаткові гепатотоксичні лікарські засоби, за винятком явної необхідності. Слід уникати вживання алкоголю. У пацієнтів, які одночасно приймають інші гепатотоксичні лікарські засоби, слід проводити ретельний моніторинг ферментів печінки.

Слід обережністю призначати пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом, як під час лікування метотрексатом, у поодиноких випадках розвивався цироз печінки без підвищення рівня трансаміназ.

Пацієнти без факторів ризику. Згідно з сучасними медичними знаннями, у проведенні біопсії печінки немає необхідності до досягнення накопиченої дози 1,0-1,5 г.

Пацієнти, які мають фактори ризику. Фактори ризику насамперед включають зловживання алкоголем в анамнезі; стійке збільшення кількості ферментів печінки; анамнестичну гепатопатію, що включає хронічний гепатит В або С; спадкову гепатопатію у родинному анамнезі, також (з можливою нижчою значимістю) цукровий діабет; ожиріння; лікування гепатотоксичними препаратами або хіміопрепаратами. Оскільки незначний відсоток пацієнтів припиняє лікування з різних причин протягом 2-4 місяців, перша біопсія може бути проведена після першої фази. Біопсію слід проводити, коли передбачене довготривале лікування. Повторна біопсія печінки рекомендується після досягнення накопиченої дози 1,0-1,5 г. У проведенні біопсії печінки немає необхідності таким пацієнтам: пацієнти літнього віку; пацієнти з гострими захворюваннями; пацієнти, яким протипоказане проведення біопсії печінки (порушення серцевої діяльності, зміни параметрів коагуляції крові); пацієнти з невеликою тривалістю життя. Якщо результат біопсії печінки свідчить тільки про незначні зміни (I, II, IIIa за шкалою Роуніка), терапію метотрексатом можна продовжувати при ретельному моніторингу стану пацієнтів. Прийом метотрексату слід припинити пацієнтам, у яких спостерігаються завищені показники печінкових проб, які відміняють біопсію печінки, або пацієнтам, у яких дані біопсії печінки підтверджують помірні або тяжкі зміни (IIIb або IV за шкалою Роуніка). При помірному фіброзі або цирозі прийом метотрексату слід припинити, при легкій формі фіброзу повторну біопсію рекомендовано провести через 6 місяців. Менш серйозні результати перед початком терапії, а саме зміна вмісту жирних кислот або незначне запалення воротної вени, є відносно частими. Незважаючи на те, що ці незначні зміни зазвичай не є протипоказанням до початку терапії метотрексатом або її припинення, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, в період лікування препаратом не слід без явної необхідності призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значно обмежити споживання алкоголю. Особливо ретельно потрібно контролювати рівень печінкових ферментів у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлуномідом).

Функціональні ниркові проби і дослідження сечі. Оскільки метотрексат виводиться переважно зі сечею, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може спостерігатися підвищення концентрації метотрексату в крові, наслідком чого можуть бути тяжкі побічні реакції. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких можливі порушення функції нирок (наприклад, пацієнти літнього віку). Рекомендується контролювати рівень креатиніну, сечовини та електролітів на 2-й та 3-й день для виявлення будь-якого можливого порушення виведення метотрексату на ранній стадії. Це особливо важливо у разі супутньої терапії препаратами, що знижують екскрецію метотрексату, чинять несприятливу дію на нирки (зокрема НПЗП) або на систему кровотворення. Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату. Рекомендовано провести процедури з олужнення сечі та збільшення діурезу. Якщо є ознаки порушення функції нирок (наприклад, виражені побічні реакції попередньої терапії метотрексатом або непрохідність сечових шляхів), необхідно визначити кліренс креатиніну. Якщо рівень креатиніну збільшується, дозу слід зменшити. При рівні креатиніну сироватки понад 2 мг/дл терапію метотрексатом проводити не слід. У разі наявності таких факторів ризику, як порушення функції нирок, включаючи легке порушення функції нирок, одночасне застосування НПЗП не рекомендується.

Важливо перевіряти потенційні підвищені рівні діючої речовини протягом 48 годин після прийому препарату, в іншому випадку може виникнути незворотна токсична дія метотрексату.

Дослідження дихальної системи. Необхідно уважно стежити за симптомами можливого розвитку гострого або хронічного інтерстиціального пневмоніту, що часто супроводжується еозинофілією в крові, також повідомляли про летальні випадки. До типових симптомів, наявність яких необхідно перевіряти при кожному контрольному візиті, належать задишка, кашель (особливо сухий, непродуктивний кашель) та підвищення температури тіла. Пацієнтів необхідно повідомляти про ризик розвитку пневмоніту та попереджати про необхідність негайного звернення до свого лікаря при появі у них стійкого кашлю або задишки. Легеневі захворювання вимагають швидкої діагностики і відміни метотрексату. Поява у період лікування метотрексатом відповідної симптоматики (особливо сухого, непродуктивного кашлю) або розвиток неспецифічного пневмоніту можуть свідчити про потенційну небезпеку ураження легень. У таких випадках метотрексат відміняють і ретельно обстежують хворого (у тому числі флюорографічне дослідження) з метою вилучення можливості інфекції. Хоча клінічна картина може варіювати, у типового пацієнта із легеневим захворюванням, спричиненим застосуванням метотрексату, спостерігається підвищення температури тіла, кашель із ядухою, гіпоксемія, а також легеневі інфільтрати на рентгенівських знімках. При диференціальній діагностиці необхідно виключати інфекційні захворювання. Пневмоніт може виникнути на тлі застосування препарату у будь-якій дозі.

Гостра або хронічна інтерстиціальна пневмонія, що часто супроводжувалася еозинофілією та плевральним випотом, може виникати на будь-якому етапі терапії, у тому числі при прийомі низьких доз лікарського засобу. Такий стан не завжди повністю оборотний. Також повідомлялось про летальні випадки. Пацієнтів потрібно поінформувати щодо ризику розвитку пневмонії та необхідності негайно звернутися до лікаря у разі стійкого кашлю або утруднення дихання.

Крім того, зафіксовано легеневу альвеолярну кровотечу при застосуванні метотрексату за ревматологічними та спорідненими показаннями. Ця кровотеча також може бути пов’язана з васкулітом та іншими супутніми захворюваннями. При підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу необхідно провести швидке обстеження для підтвердження діагнозу.

Потенційно летальні опортуністичні інфекції, зокрема пневмонія *Pneumocystis jirovecii*, можуть виникати на тлі застосування метотрексату. При наявності у пацієнта симптомів порушень легеневих функцій слід брати до уваги можливість наявності пневмонії *Pneumocystis jirovecii*.

Оскільки метотрексат впливає на *імунну систему*, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів із неактивними, хронічними інфекціями (оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через їхню можливу активацію. У період застосування метотрексату не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

У пацієнтів, які отримують метотрексат у низьких дозах, може розвиватися злоякісна лімфома, у таких випадках лікування метотрексатом слід припинити. При відсутності спонтанної регресії лімфоми необхідно розпочати терапію цитотоксичними лікарськими засобами. Зареєстровано кілька повідомлень про те, що супутнє введення антагоністів фолату, наприклад триметоприму-сульфаметоксазолу, спричиняє гостру мегалобластну панцитопенію. При наявності плеврального ексудату або асциту необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не призначають. Дерматит, спровокований опромінюванням, і сонячний опік можуть поновитися у процесі лікування метотрексатом (анамнестична реакція). У процесі УФ-опромінення з одночасним введенням

метотрексату можуть загостритися прояви псоріазу. Необхідно усунути плевральний випіт і асцит до початку лікування метотрексатом. Діарея і виразковий стоматит можуть бути ознаками токсичних ефектів, що потребують припинення лікування з метою запобігання розвитку геморагічного ентериту, це може призвести до летальних наслідків, спричинених перфорацією кишечнику.

Вітамінні препарати або інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть зменшувати ефективність метотрексату. При лікуванні псоріазу застосування метотрексату необхідно обмежувати, вводячи його при тяжкій формі псоріазу, коли інші форми лікування не ефективні, але тільки тоді, коли діагноз встановлений за допомогою біопсії та/або після консультації дерматолога.

Фоточутливість

У окремих пацієнтів, які приймали метотрексат, спостерігалася фоточутливість, що проявлялася підвищеною реакцією на сонячні промені (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати впливу інтенсивного сонячного або ультрафіолетового опромінення, за винятком випадків, коли це показано за медичними показаннями. Пацієнтам потрібно використовувати відповідні засоби для захисту від інтенсивного сонячного опромінення.

Енцефалопатія/лейкоенцефалопатія були зареєстровані в онкологічних пацієнтів, які отримували терапію метотрексатом і не можуть бути виключені для терапії метотрексатом при неонкологічних показаннях.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

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

Існує доказ того, що комбіноване застосування краніальної променевої терапії та інтратекального введення метотрексату підвищує частоту випадків лейкоенцефалопатії. Після інтратекального введення метотрексату слід контролювати симптоми нейротоксичності (подразнення мозкових оболонок, тимчасовий або постійний парез, енцефалопатія).

Застосування лікарського засобу дітям віком до 3 років не рекомендоване через відсутність достатніх даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату цій категорії пацієнтів. У разі гострого лімфобластного лейкозу метотрексат може спричинити біль в епігастральній ділянці з лівого боку (запалення капсули селезінки через розпад лейкемічних клітин).

Лікарський засіб Метотаб містить лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб. Метотрексат потрібно з великою обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів із мієлосупресією, порушеннями функції нирок, пептичною виразкою, виразковим колітом, виразковим стоматитом, діареєю, поганим загальним станом, а також при лікуванні маленьких дітей і людей літнього віку. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не призначати. Стани, що призводять до зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищити токсичність метотрексату за рахунок підвищення рівня препарату в організмі. У цих випадках слід припинити застосування метотрексату до зникнення симптомів. З особливою обережністю потрібно приймати

метотрексат при інсулінозалежному цукровому діабеті та порушеннях функції легенів. Повідомляли про окремі випадки розвитку цирозу печінки на тлі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ. Серйозні, іноді з летальним наслідком, шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), в окремих випадках спостерігалися навіть після одноразового або тривалого прийому метотрексату. Захисну терапію фолінатом кальцію (невідкладна терапія) слід проводити після терапії метотрексатом, починаючи з дози 100 мг/м^2 площі поверхні тіла. Залежно від дози метотрексату та тривалості інфузії необхідно вводити різні дози фолінату кальцію для захисту нормальних клітин від токсичної дії метотрексату. Належну невідкладну терапію фолінатом кальцію слід розпочинати протягом 42−48 годин після введення метотрексату. Тому концентрацію метотрексату потрібно контролювати через 24, 48 і 72 годин та продовжувати контроль у разі необхідності з метою визначення тривалості періоду проведення невідкладної терапії фолінатом кальцію. А при лікуванні псоріазу та псоріазного артриту проводити контроль концентрації метотрексату потрібно 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.

Застосування пацієнтам літнього віку

При лікуванні пацієнтів літнього віку необхідна особлива обережність. За пацієнтами слід регулярно спостерігати щодо виявлення у них ранніх ознак токсичності. Клінічна фармакологія метотрексату у пацієнтів літнього віку повністю не вивчена. Дозу метотрексату слід коригувати залежно від стану функції нирок та печінки. Дозу потрібно знизити, зважаючи на літній вік. Для пацієнтів літнього віку (віком від 55 років) були розроблені частково модифіковані протоколи, наприклад для лікування гострого лімфобластного лейкозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у жінок

У період лікування метотрексатом жінкам не слід вагітніти, потрібно користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про ризик мальформацій, пов’язаних зі застосуванням метотрексату, та необхідно виключити вагітність належними методами, такими як тест на вагітність. У період лікування тести на вагітність необхідно проводити у разі клінічної потреби (наприклад, після будь-якого перериву контрацепції). Жінкам репродуктивного віку слід отримати консультацію щодо попередження та планування вагітності.

Контрацепція у чоловіків

Немає даних щодо вмісту метотрексату у спермі. У дослідженнях на тваринах було виявлено генотоксичність метотрексату, тому ризик генотоксичного впливу на сперматозоїди не може бути повністю виключений. Обмежені клінічні дані не свідчать про підвищений ризик вад розвитку або викидня після впливу невеликих доз метотрексату (менше 30 мг на тиждень) на організм батька. Даних недостатньо для оцінки ризику виникнення вад розвитку або викидня після впливу більш високих доз на організм батька. Як запобіжний захід, статево активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнершам рекомендується користуватися надійними контрацептивними засобами у період лікування пацієнта чоловічої статі і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Чоловікам не слід бути донорами

сперми у період лікування або протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність

Лікарський засіб Метотаб протипоказаний у період вагітності за неонкологічними показаннями (див. розділ «Протипоказання»). Якщо вагітність настає під час лікування метотрексатом і протягом 6 місяців після закінчення терапії, слід надати медичні поради щодо ризику шкідливих ефектів для дитини, пов'язаних із лікуванням, та виконати ультразвукові дослідження для підтвердження нормального розвитку плода. У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність метотрексату, особливо у I триместрі. Було виявлено тератогенну дію метотрексату, повідомляли про смерть плода, викидні та/або вроджені аномалії (наприклад, вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи, центральної нервової системи та кінцівок). Експозиція з обмеженого числа вагітних жінок (42) виявила збільшення частоти (1:14) мальформацій (краніальної, серцево-судинної і дистальної). Метотрексат є потужним тератогеном для людини. У разі впливу у період вагітності метотрексат підвищує ризик виникнення спонтанних абортів, затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених вад розвитку.

• Спонтанні аборти були зареєстровані у 42,5 % вагітних, які застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень), проти 22,5 % у пацієнток, які застосовували інші препарати.

• Значні вроджені дефекти виникали у 6,6 % живонароджених дітей, матері яких застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень) у період вагітності, проти приблизно 4 % живонароджених дітей, матері яких застосовували інші препарати.

Недостатньо даних щодо застосування у період вагітності метотрексату в дозах понад 30 мг на тиждень, але очікується більш високий рівень спонтанних абортів та вроджених вад розвитку, зокрема при дозах, що зазвичай використовують при застосуванні препарату за онкологічними показаннями. Повідомлялося, що лікування метотрексатом може призвести до аборту. У разі відміни метотрексату до зачаття випадки відхилень від нормального перебігу вагітності не зареєстровані.

Період годування груддю

Оскільки метотрексат екскретується у грудне молоко та може спричинити серйозні побічні реакції у немовлят, він протипоказаний у період годування груддю. Якщо застосування метотрексату є необхідним, перед початком терапії слід припинити годування груддю.

Репродуктивна функція

Оскільки метотрексат є генотоксичною речовиною, усім жінкам, які планують завагітніти, рекомендовано звертатись до центрів генетичного консультування, бажано ще до початку терапії. Чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії.

Метотрексат негативно впливає на сперматогенез та оогенез і може призвести до порушення фертильності. Повідомлялося, що лікарський засіб Метотаб може спровокувати оогенні та сперматогенні аномалії, олігоспермію, безпліддя, порушення менструального циклу та аменорею під час і протягом деякого часу після лікування. У більшості випадків ці симптоми були оборотні після припинення терапії.

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

Метотаб чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. При лікуванні метотрексатом можуть спостерігатися такі побічні реакції з боку центральної нервової системи, як стомлюваність і сплутаність свідомості, сонливість, у поодиноких випадках може порушуватись здатність керувати машинами та механізмами. Ці порушення проявляються більшою мірою при поєднанні з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Важливі попередження щодо дозування лікарського засобу Метотаб (метотрексат): Метотрексат для лікування ревматоїдного артриту та псоріазу вульгарного слід застосовувати *1 раз на тиждень*. Помилкове дозування при застосуванні метотрексату може призвести до серйозних побічних реакцій, включаючи летальний наслідок. Прохання уважно прочитати цей розділ перед тим, як застосовувати цей лікарський засіб.

Лікар може зазначити на рецепті день прийому препарату. Загальну тривалість лікування визначає лікар. Застосування лікарського засобу Метотаб має здійснюватися під наглядом лікаря-онколога, дерматолога або ревматолога, а також терапевта.

Таблетки потрібно ковтати, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини (води, а не молочних продуктів), за 1 годину до або через 1,5-2 години після вживання їжі.

Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі

Псоріаз. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг *1 раз на тиждень*, якщо пацієнт страждає від нудоти **–** у вигляді розділених доз (2,5 мг 3 рази на тиждень з 12-годинними інтервалами).

Дозу можна збільшувати поступово до тих пір, поки не буде досягнуто оптимальної відповіді, але вона не повинна перевищувати 20 мг метотрексату на тиждень.

Ефективність застосування лікарського засобу зазвичай очікують приблизно через 2-6 тижнів. Коли бажаний клінічний ефект буде досягнуто, дозу потрібно поступово знижувати до мінімально можливої ефективної підтримуючої дози.

Ревматоїдний артрит. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг на тиждень одноразово або якщо пацієнт страждає від нудоти **–** у вигляді розділених доз (2,5 мг 3 рази на тиждень з 12-годинними інтервалами). Залежно від індивідуальної активності захворювання і толерантності пацієнта початкова доза може бути збільшена з кроком 2,5 мг за тиждень. Тижнева доза не повинна перевищувати 20 мг метотрексату. Відповідь на лікування зазвичай можна очікувати приблизно через 4-8 тижнів. Коли бажаний клінічний ефект буде досягнуто, дозу потрібно поступово знижувати до мінімально можливої ефективної підтримуючої дози. У разі відсутності терапевтичного ефекту через 8 тижнів лікування із застосуванням максимальної дози прийом метотрексату припиняють. Оптимальна тривалість лікування метотрексатом дотепер не встановлена, проте попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років при застосуванні підтримуючих доз. Після припинення застосування лікарського засобу симптоми хвороби можуть проявитися знову через 3-6 тижнів.

Дози при злоякісних онкологічних захворюваннях

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

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Метотаб необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Дозу слід коригувати таким чином:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	% дози, яка має вводитися
> 80	100 % дози
80	75 %
60	63 %
50	56 %
< 50	протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Метотаб призначають з великою обережністю (якщо це необхідно) пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними чи в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат не можна застосовувати при рівні білірубіну >85,5 мкмоль/л.

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 метотрексату може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю, може виникнути потреба у зменшенні дози, у деяких випадках застосування метотрексату слід припинити.

Діти.

Препарат застосовувати дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз (як підтримуюча терапія). Не рекомендується застосовувати дітям віком до 3 років, оскільки немає достатньої інформації щодо ефективності та безпеки його застосування цій групі пацієнтів.

Передозування.

Випадки передозування (іноді летальні) траплялися, коли пацієнти помилково приймали тижневу дозу метотрексату щодня. Симптомами у цих випадках є гематологічні та шлунково-кишкові реакції. Післяреєстраційний досвід застосування метотрексату свідчить про те, що випадки передозування метотрексату спостерігалися як після орального, так і після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Повідомлялось про передозування внаслідок випадкового введення протягом дня тижневої дози метотрексату, іноді з летальним наслідком. Найчастіше виникають симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, пригнічення кісткового мозку, запалення слизових оболонок, стоматит, утворення виразок у ротовій порожнині, нудота, блювання, утворення виразок та кровотечі у шлунково-кишковому тракті. У деяких пацієнтів симптоми передозування були відсутні.

Зафіксовано летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії. Також повідомляли про випадки передозування, що іноді мали летальний наслідок, при помилковому пероральному прийомі метотрексату щодня замість 1 разу на тиждень. Симптоми, що відзначались у таких випадках, у більшості стосувалися гематологічних або шлунково-кишкових реакцій.

Симптоми передозування. Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення.

Лікування при передозуванні. Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат. Він нейтралізує побічні токсичні ефекти метотрексату. У разі випадкового передозування кальцію фолінат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово в дозі, що дорівнює або перевищує дозу метотрексату, не пізніше ніж через годину після застосування метотрексату. Потім вводять ще кілька доз кальцію фолінату, доки концентрація метотрексату в сироватці крові не стане нижчою за 10^{-7} моль. При зниженні рівня лейкоцитів при прийомі низьких доз метотрексату, наприклад 6-12 мг, внутрішньовенну або внутрішньом'язову терапію кальцію фолінатом слід розпочинати якнайшвидше з подальшим кількаразовим прийомом препарату (мінімум 4 рази) у таких же дозах з інтервалом 3-6 годин. У разі значного передозування може виникнути необхідність у гідратації організму та підлужуванні сечі для запобігання випадінню осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових канальцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату дозволяє інтенсивний інтермітуючий гемодіаліз з використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»).

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, поліартричними формами ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичним артритом або псоріазом введення фолієвої або фолінової кислоти може зменшити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, запалення слизової оболонки порожнини рота, випадання волосся і збільшення рівня печінкових ферментів). Перед застосуванням продуктів фолієвої кислоти рекомендується провести моніторинг рівня вітаміну B_{12}, оскільки фолієва кислота може маскувати дефіцит вітаміну B_{12}, особливо у дорослих віком від 50 років.

Побічні реакції.

Найсерйознішими побічними реакціями при лікуванні метотрексатом є пригнічення системи кровотворення та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Найчастіше

спостерігалися такі побічні реакції, як тромбоцитопенія, лейкопенія, головний біль, запаморочення, кашель, анорексія, діарея, біль у животі, нудота, блювання, запалення, виразки слизової оболонки порожнини рота та горла (особливо протягом перших 24−48 годин після введення метотрексату), підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну, зниження кліренсу креатиніну, втома та нездужання. Виразки слизової оболонки порожнини рота зазвичай є першими клінічними ознаками токсичності.

За частотою побічні реакції розділені на такі категорії: дуже поширені (≥1/10), поширені (≥1/100, <1/10), непоширені (≥1/1000, <1/100), рідко поширені (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Непоширені: опортуністичні інфекції (у деяких випадках можуть бути летальними).

Рідко поширені: фарингіт, інфекція (включаючи реактивацію неактивних хронічних інфекцій), сепсис (включаючи летальні наслідки).

Дуже рідко поширені: гепатит, спричинений вірусом простого герпесу, криптококовий мікоз, гістоплазмоз, цитомегаловірусні інфекції (у т.ч. пневмонія), розсіяне ураження вірусом простого герпесу, нокардіоз, пневмонія, спричинена вірусом *Pneumocystis jirovecii**.

Частота невідома: пневмонія, реактивація гепатиту В, загострення гепатиту С.

З боку травної системи

Дуже поширені: стоматит, диспепсія, нудота, втрата апетиту, абдомінальний біль, діарея (особливо протягом перших 24−48 годин після введення метотрексату), біль у животі, нудота, блювання, запалення та виразки слизової оболонки порожнини рота та горла (особливо протягом перших 24−48 годин після введення метотрексату).

Поширені: виразки ротової порожнини.

Непоширені: виразки шлунково-кишкового тракту і кровотечі, панкреатит.

Рідко поширені: ентерит, мальабсорбція, гінгівіт, мелена.

Дуже рідко поширені: гематемезис, кровотечі.

Частота невідома: неінфекційний перитоніт, токсичний мегаколон, перфорація товстої кишки, глосит.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже поширені: алопеція.

Поширені: оперізувальний лишай, екзантема, еритема, свербіж, реакції фоточутливості, виразки на шкірі.

Непоширені: збільшення ревматичних вузлів, васкуліт, герпетиформні висипання на шкірі, тяжкі токсичні прояви: герпетичні шкірні висипання, синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)*, кропив’янка, посилення пігментації шкіри, нодульоз, болісні ерозії псоріазу, порушення загоєння ран.

Рідко поширені: петехія, акне, екхімози, алергічний васкуліт, мультиформна еритема, еритематозні висипання на шкірі, посилення пігментації нігтів, оніхолізис.

Дуже рідко поширені: фурункульоз, телеангіектазія, гостра пароніхія.

Частота невідома: крововиливи на шкірі, висипання, лущення шкіри/ексфоліативний дерматит, некроз шкіри, шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), дерматит, гідраденіт.

При ультрафіолетовому опроміненні під час терапії метотрексатом псоріатичні ураження можуть посилюватися. Повідомлялося про утворення виразок на шкірі у хворих на псоріаз. Можливі посилення пігментації нігтів, гостра пароніхія, фурункульоз, телеангіоектазія.

Загальні порушення та зміни в місці введення

Дуже поширені: виснаження, нездужання.

Непоширені: гарячка, порушення загоювання ран.

Дуже рідко поширені: озноб.

Частота невідома: грипоподібні симптоми, астенія, раптова смерть, набряк.

Порушення з боку метаболізму

Непоширені: розвиток цукрового діабету.

Психічні розлади

Непоширені: депресія, сплутаність свідомості.

Рідко поширені: зміни настрою, інколи безсоння, минуще порушення сприйняття.

З боку нервової системи

Дуже поширені: головний біль, запаморочення.

Поширені: сонливість, стомлюваність, парестезії.

Непоширені: порушення когнітивних функцій, геміпарез.

Рідко поширені: парез, розлади мовлення, включаючи дизартрію та афазію, лейкоенцефалопатія.

Дуже рідко поширені: втома м’язів та біль у кінцівках, міастенія або парестезії в кінцівках, зміни смаку (металевий присмак у роті), судоми, менінгізм, гострий асептичний менінгіт (параліч, блювання), синдром ураження черепного нерва.

Частота невідома: енцефалопатія, нейротоксичність, арахноїдит, параплегія, ступор, атаксія, деменція, збільшення тиску спинномозкової рідини.

З боку органів зору

Поширені: кон’юнктивіт.

Рідко поширені: порушення зору (частково тяжка форма), тяжкий тромбоз вени сітківки, нечіткість зору.

Дуже рідко поширені: порушення зору, ретинопатія, періорбітальний набряк, блефарит, сльозотеча, світлобоязнь, минуща сліпота, втрата зору.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже поширені: відхилення печінкових функціональних проб (підвищення білірубіну, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази).

Непоширені: гепатотоксичність, атрофія печінки, хронічний фіброз та цироз печінки, фіброз печінки, жирове переродження печінки, зменшення рівня альбумінів сироватки.

Рідко поширені: гострий гепатит.

Дуже рідко поширені: гострий некроз печінки, гостре захворювання печінки, печінкова недостатність (також див. інформацію щодо біопсії печінки в розділі «Особливості застосування»).

Частота невідома: ураження печінки, реактивація хронічного гепатиту.

З боку серцевої системи

Рідко поширені: перикардит, ексудативний перикардит, випіт у порожнину перикарда, тампонада перикарда.

З боку судинної системи

Непоширені: васкуліт, алергічний васкуліт.

Рідко поширені: артеріальна гіпотензія, тромбоемболія (включаючи артеріальний тромбоз, церебральний тромбоз, тромбоз глибоких вен, вен сітківки, тромбофлебіт та легеневу емболію).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Дуже поширені: кашель.

Поширені: пневмонія, інтерстиціальний пневмоніт/альвеоліт, часто у поєднанні з еозинофілією, легеневі ускладнення через інтерстиціальний альвеоліт/пневмонію, які можуть мати летальний наслідок (незважаючи на дозу або тривалість лікування метотрексатом), симптоми, що свідчать про потенційно серйозне ураження легенів при інтерстиціальному пневмоніті: сухий непродуктивний кашель, задишка, підвищення температури тіла).

Непоширені: легеневий фіброз, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, задишка та бронхіальна астма, плевральний випіт.

Рідко поширені: зупинка дихання.

Дуже рідко поширені: хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, астмоподібні реакції з кашлем, задишкою та патологічним результатом тесту легеневої функції.

Частота невідома: біль у грудях, гіпоксія, носова кровотеча, легенева альвеолярна кровотеча, дихальна недостатність, плеврит, гострий набряк легенів.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже поширені: тромбоцитопенія, лейкопенія.

Поширені: пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз, анемія або їхні комбінації, панцитопенія.

Рідко поширені: мегалобластична анемія.

Дуже рідко поширені: тяжке прогресуюче пригнічення функції кісткового мозку, апластична анемія, еозинофілія, нейтропенія, лімфаденопатія (частково оборотна) та лімфопроліферативні розлади (частково оборотні).

З боку імунної системи

Непоширені: алергічні реакції аж до анафілактичного шоку, імуносупресія.

Дуже рідко поширені: гіпогамаглобулінемія.

З боку нирок та сечовидільної системи

Дуже поширені: зниження кліренсу креатиніну.

Непоширені: нефропатія, ниркова недостатність, цистит із виразкою (з гематурією), запалення та виразки сечового міхура, порушення функції нирок, порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія.

Рідко поширені: порушення електролітного балансу, гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, азотемія.

Дуже рідко поширені: гематурія, протеїнурія.

Вагітність, післяпологовий період і перинатальний стан

Непоширені: вроджені вади розвитку.

Рідко поширені: аборт.

Дуже рідко поширені: внутрішньоматкова загибель плода.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Непоширені: виразки та запалення піхви.

Рідко поширені: минуща олігоспермія.

Дуже рідко поширені: втрата лібідо, імпотенція, гінекомастія, олігоспермія, порушення овогенезу, сперматогенезу, безпліддя, розлади менструального циклу, виділення з піхви, імпотенція, гінекомастія.

Частота невідома: аменорея, еректильна дисфункція.

Частота та ступінь тяжкості побічних реакцій залежать від доз та частоти прийому метотрексату. Однак серйозні побічні реакції можуть спостерігатися навіть при лікуванні

низькими дозами, тому важливо регулярно, через короткі інтервали часу, контролювати стан пацієнта.

З боку м'язово-скелетної системи та м'яких тканин

Непоширені: артралгія, міалгія, остеопороз.

Рідко поширені: стресові переломи.

Частота невідома: остеонекроз, остеонекроз щелепи (вторинний до лімфопроліферативних розладів).

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)

Непоширені: повідомлялося про розвиток лімфом, які в деяких випадках регресували після відміни метотрексату.

Опис деяких побічних реакцій

Частота та ступінь тяжкості побічних реакцій залежать від доз та частоти прийому метотрексату. Однак серйозні побічні реакції можуть спостерігатися навіть при застосуванні низьких доз лікарського засобу, тому важливо регулярно, через короткі інтервали часу контролювати стан пацієнта. При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу, якщо це необхідно, залежно від тяжкості та інтенсивності, або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю, за умови ретельної оцінки необхідності терапії та підвищеної пильності щодо можливого рецидиву токсичного впливу. Мієлосупресія та запалення слизової оболонки зазвичай є дозолімітуючими токсичними ефектами. Їх тяжкість залежить від дози, способу і тривалості застосування метотрексату. Запалення слизової оболонки виникає приблизно через 3–7 днів після застосування метотрексату, лейкопенія та тромбоцитопенія – через 5–13 днів після застосування метотрексату. Мієлосупресія та запалення слизової оболонки зазвичай минають протягом 14 днів у пацієнтів з непорушеним механізмом виведення.

Лімфома або лімфопроліферативні розлади: повідомлялося про окремі випадки лімфоми та інших лімфопроліферативних порушень, які у низці випадків стихали після припинення лікування метотрексатом. У поодиноких випадках повідомляли про тяжке прогресуюче пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз, апластична анемія. Лімфаденопатія, лімфопроліферативні захворювання (частково оборотні), еозинофілія та нейтропенія. Першими ознаками небезпечних для життя ускладнень можуть бути підвищення температури, біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, скарги, подібні до таких, що виникають при грипі, сильна втомлюваність, носова кровотеча та крововиливи у шкіру. Слід негайно припинити прийом метотрексату при значному зниженні кількості еритроцитів.

Інші побічні реакції: вертиго, судоми, лейкопатія, патологічні зміни легеневих функціональних тестів, легеневі ускладнення внаслідок інтерстиціального альвеоліту, пневмоніту та летальні випадки (симптоми можуть включати: погане самопочуття, ускладнення дихання, що переходить до задишки у стані спокою, біль у грудях), хронічні обструктивні захворювання легень, гематемезис, збільшення білірубіну, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, гематурія, тяжкі токсичні реакції з боку шкіри, порушення загоювання ран.

*Інформацію про тяжкі побічні реакції див. у розділі «Особливості застосування».

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. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 ºС. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла, зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток по 1 блістеру з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПВДХ-плівки разом з інструкцією для медичного застосування в пачці.

По 10 таблеток по 3 блістери з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПВДХ-плівки разом з інструкцією для медичного застосування в пачці.

По 10 таблеток по 10 блістерів з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПВДХ-плівки разом з інструкцією для медичного застосування в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ/Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/Theaterstrasse,6, 22880 Wedel, Germany.