

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ ОРІОН (METHOTREXATE ORION)

Склад:

діюча речовина: метотрексат;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль

```
прежелатинізований, полісорбат 80, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.
```

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

також клітини сечового міхура. Оскільки проліферація злоякісних клітин є вищою, ніж більшості нормальних клітин, метотрексат може уповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не спричиняючи при цьому необоротних уражень нормальної тканини.

Фармакокінетика.

Ефект перорально прийнятого метотрексату залежить від величини дози. Пікові концентрації у сироватці крові досягаються у межах 1-2 годин. Зазвичай доза метотрексату 30 мг/м² або менше абсорбується швидко та повністю. Абсорбція доз, що перевищують 80 мг/м², неповна. Приблизно половина абсорбованого метотрексату оборотно зв'язується з білками сироватки крові, проте легко розподіляється у тканини. Виведення відбувається за трифазною схемою. У першій фазі метотрексат розподіляється в організмі, у другій – відбувається ниркова екскреція, і у третій він потрапляє в ентерогепатичний кровообіг. Екскретується переважно нирками.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Активний ревматоїдний артрит у дорослих.

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

Гострий лімфоцитарний лейкоз (підтримуюча терапія).

Протипоказання.

Значні порушення функції печінки.

Значні порушення функції нирок.

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

Алкоголізм.

Тяжкі, гострі або хронічні інфекції, імунодефіцитні стани.

Вагітність та період годування груддю.

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

Вакцинація живими вакцинами протипоказана у період лікування метотрексатом.

Виразки ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Одночасне застосування метотрексату та лефлуноміду може збільшити ризик панцитопенії.

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

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

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

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

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

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

Метотрексат підвищує рівень меркаптопурину у плазмі крові. Супутнє застосування метотрексату та меркаптопурину може потребувати корекції дози.

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

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

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

Особливості застосування.

Метотрексат може призначати тільки лікар з досвідом проведення терапії антиметаболітами.

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

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

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

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

При лікуванні псоріазу метотрексатом були зареєстровані летальні випадки.

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

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

Під час терапії слід ретельно стежити за станом пацієнтів, які лікуються метотрексатом.

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

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

Діарея та афтозний стоматит є поширеними токсичними реакціями, при їх появі лікування слід

припинити через ризик розвитку геморагічного ентериту або летально небезпечної перфорації кишечника.

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

На початку лікування слід провести такі обстеження: розгорнутий аналіз крові, дослідження функції печінки та нирок, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки. При лікуванні ревматоїдного артриту та псоріазу рекомендується проводити такі контрольні тести: гематологічні обстеження 1 раз на місяць, перевірка функції печінки та нирок з інтервалом

1-3 місяці. При значному зниженні кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування слід негайно припинити. Пацієнт повинен повідомити про інші симптоми, що вказують на наявність інфекції. Будь-які інфекції необхідно вилікувати перед початком терапії метотрексатом.

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

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

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

Дослідження функцій печінки.

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

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

Моніторинг рівня сироваткових печінкових ферментів.

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

Пацієнти з ризиком порушення функцій печінки.

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

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

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

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

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

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

Нирки.

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

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

Значна ниркова недостатність є протипоказанням до терапії метотрексатом.

Імунна система.

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

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

Особливу увагу слід приділяти у випадках неактивних хронічних інфекцій (таких як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через можливість їх потенційної активації.

У пацієнтів із пухлинами, що швидко ростуть, терапія метотрексатом може спровокувати синдром «розпаду пухлини».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Одночасне застосування метотрексату з антагоністами фолатів, такими як триметоприм, сульфаметоксазол, у рідкісних випадках може спричинити гостру мегалобластну панцитопенію.

Гостра інтоксикація, спричинена метотрексатом, може потребувати терапії фолієвою кислотою.

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

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

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

Чоловіча фертильність.

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

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

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

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

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.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

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

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

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

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

Період годування груддю.

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Таблетку по 10 мг можна розділити на рівні дози.

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

Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі

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

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

Терапевтичний ефект зазвичай відзначається вже в перші 6 тижнів лікування, після чого стан пацієнтів продовжує поліпшуватися ще 12 і більше тижнів. Якщо через 6-8 тижнів терапії ознак поліпшення, а також ознак токсичних ефектів немає, дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг на тиждень.

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

разі продовження підтримуючої терапії. Після припинення лікування метотрексатом симптоми хвороби можуть повертатися через 3-6 тижнів.

Дози при злоякісних онкологічних захворюваннях

Метотрексат можна застосовувати перорально в дозах до 30 мг/м² поверхні тіла. Вищі дози необхідно вводити парентерально. При підтримуючій терапії гострого лімфолейкозу метотрексат застосовувати дітям перорально в дозах до 20 мг/м² поверхні тіла на тиждень у поєднанні з внутрішньовенним та інтратекальним введенням для профілактики ураження центральної нервової системи.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок

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

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки

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

Лікування пацієнтів літнього віку

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

Діти.

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

Передозування.

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

Основна мішень метотрексату – органи кровотворення.

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

При значному передозуванні необхідна гідратація та алкалізація сечі для попередження

осадження метотрексату та/або його метаболітів у ниркових канальцях. Як було виявлено, гемодіаліз або перитонеальний діаліз не впливає на виведення метотрексату. І навпаки, ефективного кліренсу метотрексату було досягнуто за допомогою періодичного гемодіалізу з діалізатором з високою інтенсивністю потоку.

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

Побічні реакції.

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

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

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

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

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

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

Інфекції і інвазії.

Часто: інфекційні захворювання.

Нечасто: опортуністичні інфекції.

Рідко: оперізувальний лишай, сепсис.

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

Нечасто: лімфома¹.

З боку кровотворної та лімфатичної системи.

Часто: лейкопенія.

Нечасто: супресія кісткового мозку, тромбоцитопенія, анемія.

Дуже рідко: гіпогаммаглобулінемія.

З боку імунної системи.

Нечасто: реакції анафілактичного типу.

З боку ендокринної системи.

Рідко: цукровий діабет.

Психічні розлади.

Рідко: депресія, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність.

Рідко: геміпарез.

Дуже рідко: дратівливість, дизартрія, афазія, летаргія.

З боку органів зору.

Дуже рідко: кон'юнктивіт, нечіткість зору.

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: носова кровотеча.

Рідко: артеріальна гіпотензія, тромбоемболія.

Дуже рідко: перикардіальний випіт, перикардит, васкуліт.

З боку органів дихання.

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

Рідко: задишка.

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

З боку травного тракту²

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

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

Дуже рідко: гематемезис.

З боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищені концентрації трансаміназ.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: еритематозні висипання, алопеція.

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

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

Дуже рідко: телеангіоектазії, фурункульоз, крововиливи у шкіру.

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

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

З боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: ниркова недостатність, нефропатія.

Дуже рідко: дизурія, азотемія, цистит, гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто: виразки піхви.

Рідко: зниження лібідо, імпотенція, порушення менструального циклу.

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

¹Можуть бути оборотними.

²Тяжкі побічні реакції з боку травного тракту часто потребують зменшення дози. Виразковий стоматит та діарея потребують припинення терапії метотрексатом через можливість розвитку виразкового ентериту та перфорації кишечника, що може призвести до летального наслідку.

Також повідомляли про такі побічні реакції, проте їх частота невідома: панцитопенія, агранулоцитоз, сепсис, що призводить до летального наслідку, викидень, порушення внутрішньоутробного розвитку плода, підвищений ризик токсичних реакцій (некроз м'яких тканин, остеонекроз) під час радіотерапії, еозинофілія, альвеоліт, конвульсії, тампонада серця, плевральний випіт, печінкова недостатність, гіперпігментація нігтів, гостра форма параніхії.

Стан псоріатичних уражень може погіршитися через одночасний вплив метотрексату та ультрафіолетового випромінювання.

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 в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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