

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТАБ
(МЕТОТАВ)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 таблетка містить 2,5 мг або 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 рисою, допускаються вкраплення. Напис: 10.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

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 кишечника, 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 застосування дози 2 × 2,5 мг максимальна концентрація метотрексату у сироватці крові досягається через 0,83 години і становить у середньому 170 нг/мл.

Близько 50 % метотрексату зв'язується з білками плазми крові. Після розподілення 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 у 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. Невідомо, 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 хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМППП).

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.
- Значні порушення функції печінки (рівень білірубіну > 85,5 мкмоль/л).
- Зловживання алкоголем.
- Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).
- Наявні порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або ВІЛ), імунодефіцитні стани.
- Виразки ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.
- Вагітність і період годування груддю.
- Вакцинація живими вакцинами в період лікування метотрексатом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь, гепатотоксичні та гематотоксичні препарати

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання алкоголю або супутнього приймання інших гепатотоксичних препаратів. При лікуванні метотрексатом пацієнтів, які одночасно приймають інші гепато- і гематотоксичні препарати (наприклад, лефлуномід), необхідна особлива обережність. При комбінованій терапії метотрексатом і лефлуномідом частота розвитку панцитопенії і 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 кишечника або пригнічення бактеріального метаболізму.

Антибіотики

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

Спостерігається фармакокінетична взаємодія між метотрексатом і флуоксацилліном (зменшена площа під фармакокінетичною кривою для метотрексату) без клінічного значення.

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

Метотрексат зв'язується з білками плазми і може витіснятися іншими лікарськими засобами, що зв'язуються з білками, наприклад саліцилатами, гіпоглікемічними засобами, сечогінними засобами, сульфонамідами, дифенілгідантоїнами, тетрациклінами, протисудомними засобами, хлорамфеніколом і пара-амінобензойною 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

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 нестероїдних протизапальних препаратів або саліцилатів.

Препарати, які діють несприятливо 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.

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 зменшити ефективність метотрексату.

Інші протиревматичні препарати

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

Сульфасалазин

Хоча при комбінованому застосуванні з 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 у поодиноких випадках.

Меркаптопурин

Метотрексат підвищує рівень меркаптопурину у плазмі крові. 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.

Цитостатики

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

Теофілін

Метотрексат може знижувати кліренс теофіліну; слід контролювати рівні 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.

Особливості застосування.

Пацієнта слід чітко проінформувати про те, що препарат слід застосовувати 1 раз на тиждень, не кожен день. Лікар, якщо вважає за потрібне, може вказати на рецепті день тижня, коли слід приймати препарат. Пацієнта необхідно попередити, наскільки важливо дотримуватися прийому препарату 1 раз на тиждень, та що неправильне щоденне застосування може призвести до тяжких токсичних реакцій.

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 ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів потрібно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих застережних заходів.

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

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, білірубіну, альбуміну сироватки крові і показників функції нирок, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки. У разі наявності клінічних показань призначати дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту.

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

1. *Обстеження ротової порожнини і горла* для виявлення змін слизових оболонок.
2. *Аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів.* Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричинити пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів чи тромбоцитів лікування метотрексатом слід негайно припинити і призначити 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.
3. *Функціональні печінкові проби.* Особливу увагу необхідно приділяти виявленню ознак ушкодження печінки. Лікування метотрексатом не слід розпочинати або необхідно призупиняти у разі будь-яких відхилень результатів функціональних печінкових тестів або біопсії печінки. Зазвичай показники нормалізуються протягом двох тижнів, після чого лікування за рішенням лікаря може бути продовжено. При застосуванні метотрексату за ревматологічними показаннями немає підстав для проведення біопсії печінки з метою моніторингу гепатотоксичної дії препарату. При лікуванні хворих на псоріаз необхідно оцінювати доцільність проведення біопсії печінки до або у процесі лікування метотрексатом, зважаючи на сучасні наукові рекомендації. Необхідні подальші дослідження з метою встановлення можливості визначення за допомогою серійних хімічних випробувань печінки або пропептиду колагену типу III гепатотоксичності із

достатньою точністю. При такій оцінці необхідно диференціювати пацієнтів без факторів ризику і пацієнтів групи ризику (наприклад, які раніше зловживали алкоголем, зі стійко підвищеним рівнем активності печінкових ферментів, захворюваннями печінки в анамнезі, спадковими захворюваннями печінки у сімейному анамнезі, хворих на цукровий діабет, пацієнтів із надмірною масою тіла, а також тих, які раніше приймали гепатотоксичні препарати або контактували з гепатотоксичними хімічними речовинами), а також пролонгованим лікуванням метотрексатом або кумулятивними дозами 1,5 г або більше.

Повідомлялося про транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (до 2-3 разів понад верхню межу норми) у 13-20 % пацієнтів. У разі стійкого підвищення активності печінкових ферментів необхідно знижувати дози або припиняти лікування метотрексатом.

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 рівні печінкових ферментів у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлуномідом).

4. *Функціональні ниркові проби і дослідження сечі.* Оскільки метотрексат виводиться переважно із сечею, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може спостерігатися підвищення концентрації метотрексату в крові, наслідком чого можуть бути тяжкі побічні реакції. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких можливі порушення функції нирок (наприклад, хворих літнього віку). Це особливо важливо у разі супутньої терапії препаратами, що знижують екскрецію метотрексату, чинять несприятливу дію на нирки (зокрема нестероїдні протизапальні препарати) або на систему кровотворення. Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату.
5. *Дослідження дихальної системи.* Необхідно уважно стежити за симптомами можливого розвитку порушень функції легень і, у разі необхідності, призначати дослідження функції легень. 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 слід відмінити і ретельно обстежити хворого. 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. Ураження легень може розвиватися при лікуванні метотрексатом у будь-яких дозах.
6. 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 (такими, як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через їхню можливу активацію. У період лікування метотрексатом 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.

Прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку.

При наявності плеврального ексудату або асциту необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не слід призначати.

Дерматит, спровокований опромінюванням, і сонячний опік можуть поновитися в ході лікування метотрексатом (анамнестична реакція). У ході УФ-опромінення з одночасним введенням метотрексату можуть загостритися прояви псоріазу.

Необхідно усунути плевральний випіт і асцити 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 кишечника.

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 неефективні, але тільки тоді, коли діагноз встановлений за допомогою біопсії та/або після консультації дерматолога.

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

Існує доказ того, що комбіноване застосування краніальної променевої терапії і інтратекального введення метотрексату підвищує частоту випадків лейкоенцефалопатії.

Після інтратекального введення метотрексату слід контролювати симптоми нейротоксичності (подроздрення мозкових оболонок, тимчасові або постійні парези, енцефалопатія).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Метотаб протипоказаний у період вагітності. Було показано, що метотрексат проявляє тератогенний вплив, він, як повідомляється, може стати причиною загибелі плода та/або вроджених аномалій. Експозиція з обмеженої кількості вагітних жінок (42) виявила збільшення частоти (1:14) мальформацій (краніальної, серцево-судинної і дистальної). У разі відміни метотрексату до зачаття випадки відхилень від нормального перебігу вагітності не зареєстровані.

У жінок репродуктивного віку вагітність слід виключити належними методами, такими як тест на вагітність, до початку лікування метотрексатом. Повідомлялося, що лікування метотрексатом може призвести до абортів.

Пацієнти репродуктивного віку (і жінки, і чоловіки) та їхні партнери мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії препаратом Метотаб.

Якщо пацієнтка або партнерша чоловіка, який лікується метотрексатом, все ж таки завагітніє, необхідно проконсультуватися з фахівцями щодо ризику несприятливого впливу метотрексату на плід.

З огляду на можливу генотоксичну дію метотрексату всім жінкам, які бажають завагітніти, рекомендується звернутися за консультацією до спеціалістів з генетики при можливості перед лікуванням препаратом, а чоловікам – порадитися з фахівцями стосовно можливості консервації сперми до початку терапії.

Оскільки метотрексат проникає у материнське молоко в концентрації, що може проявляти токсичну дію на немовлят, лікування препаратом протипоказане у період грудного годування. При необхідності застосування препарату годування слід припинити до початку терапії.

Повідомлялося, що Метотаб може спровокувати оогенні і сперматогенезні аномалії, олігоспермію, безпліддя, порушення менструального циклу та аменорею під час і протягом деякого часу після лікування.

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

При лікуванні метотрексатом можуть спостерігатися такі побічні ефекти з боку ЦНС як стомлюваність і сплутаність свідомості. Метотаб чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Метотаб має здійснюватися під наглядом лікаря-онколога, дерматолога або ревматолога, а також терапевта. Метотаб приймати 1 раз на тиждень. Лікар може зазначити на рецепті день прийому препарату.

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

Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі

Псоріаз. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг на тиждень одноразово або якщо пацієнт страждає від нудоти – у вигляді розділених доз (2,5 мг тричі на тиждень з 12-годинними інтервалами).

Доза може збільшуватися поступово, поки не буде досягнуто оптимальної відповіді, але не повинна в цілому перевищувати 20 мг метотрексату на тиждень.

Відповідь на лікування зазвичай можна очікувати приблизно через 2-6 тижнів. Коли бажаний клінічний ефект був досягнутий, дозу слід 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 тричі 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 був досягнутий, доза повинна бути поступово знижена до мінімально можливої ефективної підтримуючої дози. У разі відсутності терапевтичного ефекту через 8 тижнів лікування із застосуванням максимальної дози прийом метотрексату слід припинити. Оптимальна тривалість лікування метотрексатом наразі не встановлена, проте попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років при застосуванні підтримуючих доз. Після припинення лікування препаратом симптоми хвороби можуть проявитися знову 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

Метотаб необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок. Дози коригують 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

Метотаб призначати з великою обережністю (якщо це необхідно) пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними або в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат не можна 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, може бути доцільним зниження доз для пацієнтів літнього віку.

Діти.

Препарат застосовувати дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз (як підтримуюча терапія). Не рекомендується застосовувати для дітей до 3 років, оскільки немає достатньої інформації щодо ефективності та безпеки препарату для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Випадки передозування (іноді – летальні) траплялися, коли пацієнти помилково приймали тижневу дозу щодня. Симптомами у цих випадках є гематологічні та шлунково-кишкові реакції.

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

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

Побічні реакції.

Найсерйознішими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є пригнічення системи кровотворення та небажані реакції з боку травного тракту.

За частотою побічні реакції розділені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії

Непоширені: фарингіт.

Рідко поширені: інфекція (включаючи реактивацію неактивних хронічних інфекцій), сепсис, кон'юнктивіт.

Невідомі: опортуністичні інфекції (у деяких випадках можуть бути летальними), можливі випадки нокардіозу, гістоплазми, криптококового мікозу, розсіяного простого герпесу, інфекції, спричинені цитомегаловірусом.

З боку травного тракту

Дуже поширені: стоматит, диспепсія, нудота, втрата апетиту, абдомінальний біль.

Поширені: виразки ротової порожнини, діарея.

Непоширені: виразки травного тракту і кровотечі, ентерит, блювання, панкреатит.

Рідко поширені: мальабсорбція, гінгівіт.

Поодинокі: гематемезис, кровотечі, токсичний мегаколон.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Поширені: екзантема, еритема, свербіж.

Непоширені: світлочутливість, алопеція, збільшення ревматичних вузлів, виразки на шкірі, оперізувальний лишай, васкуліт, герпетичні висипання на шкірі, кропив'янка.

Рідко поширені: посилення пігментації шкіри, петехія, акне, екхімози, алергічний васкуліт.

Поодинокі: синдром Стівенса-Джонсона та епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

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.

Невідомі: крововиливи на шкірі, висип, ексфоліативний дерматит, некроз шкіри.

Загальні розлади

Рідко поширені: пропасниця, порушення загоювання ран.

Невідомі: грипозні симптоми, астенія, раптовий летальний випадок.

З боку метаболізму

Непоширені: розвиток цукрового діабету.

Психічні розлади.

Непоширені: депресія, сплутаність свідомості.

Рідко поширені: зміни настрою.

З боку нервової системи

Поширені: головний біль, сонливість, стомлюваність.

Непоширені: запаморочення, порушення когнітивних функцій.

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

Поодинокі: біль, міастенія або парестезії в кінцівках, зміни смаку (металевий присмак у роті), судоми, менінгізм, гострий асептичний менінгіт, параліч.

Невідомі: енцефалопатія/лейкоенцефалопатія.

З боку органів зору

Рідко поширені: порушення зору, нечіткість зору.

Поодинокі: порушення зору, ретинопатія.

З боку гепатобіліарної системи

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

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

Рідко поширені: гострий гепатит.

Поодинокі: печінкова недостатність.

Невідомі: ураження печінки, реактивація хронічного гепатиту.

З боку серцевої системи

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

З боку судинної системи

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Поширені: пневмонія, інтерстиціальний пневмоніт/альвеоліт часто у поєднанні із еозинофілією, симптоми, що свідчать про потенційно серйозне ураження легенів при інтерстиціальному пневмоніті: сухий непродуктивний кашель, задишка, підвищення температури тіла).

Рідко поширені: легеневий фіброз, пневмонія, спричинена *Pneumocysta carinii*, задишка та бронхіальна астма, плевральний випіт.

Невідомі: носова кровотеча, дихальна недостатність, плеврит, гострий набряк легенів.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Поширені: пригнічення функції кісткового мозку (проявляється переважно у вигляді лейкопенії, хоча можливі тромбоцитопенія, анемія або їхні комбінації).

Непоширені: панцитопенія.

Поодинокі: тяжке прогресуюче пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз.

Невідомі: еозинофілія.

З боку імунної системи

Рідко поширені: алергічні реакції, анафілактичний шок, гіпогаммаглобулінемія.

З боку нирок та сечовидільної системи

Непоширені: запалення та виразки сечового міхура, порушення функції нирок, порушення сечовипускання.

Рідко поширені: ниркова недостатність, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу.

Невідомі: протеїнурія.

Вагітність, післяпологовий період і перинатальні стани

Непоширені: вроджені вади розвитку.

Рідко поширені: аборт.

Поодинокі: внутрішньоматкова загибель плода.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Непоширені: виразки та запалення піхви.

Поодинокі: втрата лібідо, імпотенція, гінекомастія, олігоспермія, порушення оогенезу, сперматогенезу, стерильність, розлади менструального циклу, виділення з піхви.

Частота та ступінь тяжкості побічних ефектів залежать від доз та частоти прийому метотрексату. Однак серйозні побічні ефекти можуть спостерігатися навіть при лікуванні низькими дозами, тому важливо регулярно, через короткі інтервали часу, контролювати стан пацієнта.

Невідомі: аменорея.

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

Непоширені: артралгія, міалгія, остеопороз.

Рідко поширені: стресові переломи.

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

Поодинокі: повідомлялося про розвиток лімфом, які в деяких випадках регресували після відміни метотрексату. Згідно з останніми даними не встановлено, чи збільшується частота розвитку лімфом при лікуванні метотрексатом.

Частота та ступінь тяжкості побічних ефектів залежать від доз та частоти прийому метотрексату. Однак серйозні побічні ефекти можуть спостерігатися навіть при лікуванні низькими дозами, тому важливо регулярно, через короткі інтервали часу контролювати стан пацієнта.

Невідомі: лімфопроліферативні захворювання (частково оборотні).

Звітування про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливе. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через державні системи звітності.

Термін придатності. Для дозування 2,5 мг – 3 роки.

Для дозування 7,5 мг і 10 мг – 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 або 30, або 100 таблеток у флаконі з поліетилену високої щільності або поліпропілену з поліпропіленовою кришкою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.