

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МЕТОТРЕКСАТ ОРІОН
(METHOTREXATE ORION)

Склад:

діюча речовина: метотрексат, еквівалент метотрексату безводному; 1 таблетка містить 2,5 мг або 10 мг метотрексату;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Код АТС L04A X03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит тяжкого ступеня в активній формі у дорослих.

Поліартрит тяжкого ступеня, активний ювенільний ідіопатичний артрит при недостатній ефективності нестероїдних протизапальних лікарських засобів.

Псоріаз вульгарний генералізований тяжкого ступеня, особливо бляшкового типу, та псоріатичний артрит у дорослих пацієнтів.

Гострий лімфобластний і мієлобластний лейкоз, пізні стадії хронічного мієлолейкозу, лімфосаркома; у складі комбінованої хіміотерапії у хворих на рак молочної залози, легенів, яєчників.

Остеогенна саркома, пухлина Юінга, саркома м'яких тканин, хоріокарцинома матки.

Протипоказання.

Захворювання печінки та нирок.

Імунодефіцитні стани, асцит, випіт у плевральну порожнину, стоматит, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, геморагічний синдром.

Період вагітності та годування груддю.

Патологічні зміни крові, зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія.

Інфекційні захворювання, СНІД.

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

Спосіб застосування та дози.

Ревматоїдний артрит

Звичайна доза становить 7,5–15 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовану тижневу дозу також можна розділити на три застосування з інтервалом через добу. За потреби загальну тижневу дозу можна підвищити до 25 мг. Згодом дозу знижують, наскільки це можливо, відповідно до терапевтичної ефективності, яка у більшості випадків спостерігається через 6 тижнів.

Ювенільний ідіопатичний артрит

Для дітей молодше 16 років доза становить 0,3–1,0 мг/кг маси тіла або 10–30 мг/м² один раз на тиждень. Рекомендована доза становить 10–15 мг/м²/тиждень. Якщо ефективність недостатня, загальну тижневу дозу можна збільшити до 20–30 мг/м²/тиждень.

Псоріаз

Перед початком фактичної терапії рекомендується застосовувати пацієнту тестову дозу 2,5–5,0 мг, щоб уникнути неочікуваних токсичних ефектів. Якщо через тиждень лабораторні показники

будуть у нормі, можна розпочинати лікування. Звичайна доза становить 7,5–15 мг

1 раз на тиждень. Рекомендовану тижневу дозу також можна розділити на три застосування з інтервалом через добу. За потреби загальну тижневу дозу можна підвищити до 25 мг. Згодом дозу знижують, наскільки це можливо, відповідно до терапевтичної ефективності, яка у більшості випадків спостерігається через 4–8 тижнів.

Пероральний прийом при онкологічних захворюваннях

У підвищених дозах (у комбінації з кальцієм фолінатом) застосовують також при остеогенній саркомі, пухлині Юінга, саркомі м'яких тканин, хоріокарциномі матки.

Одноразові дози, що не перевищують 30 мг/м², приймають впродовж не більш ніж п'яти послідовних днів. Потім рекомендується зробити перерву щонайменше два тижні для відновлення кісткового мозку. Слід враховувати необхідність зниження дози для пацієнтів літнього віку через знижену функцію печінки та нирок, а також через зменшення резервів фолатів.

Побічні реакції.

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

При виникненні побічних реакцій слід знизити дозу або припинити терапію та вдатися до необхідних терапевтичних заходів, наприклад, застосування кальцію фолінату.

Найбільш поширеними 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 два тижні після зниження одноразової дози метотрексату або збільшення інтервалу між прийомами та/або застосуванням фолінату кальцію. До інших побічних реакцій, що часто виникають, відносяться, наприклад, нездужання, стомлюваність, напади холоду та жару, запаморочення та зниження імунітету.

Метотрексат спричинює побічні реакції найчастіше при високих та часто повторюваних дозах, наприклад, при лікуванні онкологічних захворювань. Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні метотрексату, наводяться нижче відповідно до систем органів.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: часто (>1/100 та <1/10), нечасто (>1/1000 та <1/100), рідко (> 1/10 000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10 000, включаючи поодинокі повідомлення).

	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекційні захворювання	Інфекційні захворювання	Опортуністичні інфекції	Оперізувальний лишай, сепсис	
Доброякісні та злоякісні пухлини		Лімфома ¹		
Кровоносна та лімфатична система	Лейкопенія	Супресія кісткового мозку, тромбоцитопенія, анемія		Гіпогамглобулінемія
Імунна система		Реакції анафілактичного типу		
Ендокринна система			Цукровий діабет	Гінекомастія

Психічні розлади			Депресія, сплутаність свідомості	
Нервова система	Головний біль, запаморочення, стомлюваність.		Геміпарез	Дратівливість, дизартрія, афазія, летаргія
Орган зору				Кон'юнктивіт, нечіткість зору
Серцево-судинна система		Носова кровотеча	Артеріальна гіпотензія, тромбоемболія	Перикардіальний випіт, перикардит, васкуліт
Органи дихання		Пневмоніт, інтерстиціальний пневмоніт (може бути летальним), інтестиціальний фіброзит	Задишка	Пневмонія, спричинена <i>Pneumocysta carinii</i> , хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, плеврит, сухий кашель
Травний тракт	Стоматит, анорексія, нудота, блювання, діарея		Гінгівіт, фарингіт, шлунково-кишкові виразки та кровотеча, ентерит	Гематемезис
Печінка та жовчні шляхи	Підвищені концентрації трансаміназ		Гепатотоксичність, перипортальний фіброз, цироз печінки, гострий гепатит	
Шкіра та підшкірна тканина	Еритематозний висип, алопеція	Свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз	Фотогіперчутливість, акне, депігментація, кропив'янка, мультиформна еритема, болючість псоріатичних ушкоджень, виразки на шкірі	Телеангіоектазія, фурункульоз, крововиливи в шкіру
Опорно-руховий апарат			Остеопороз, артралгія, міалгія, збільшення ревматоїдних вузлів	
Сечовидільна система		Ниркова недостатність, нефропатія		Дизурія, азотемія, цистит, гематурія

Репродуктивна система та молочні залози	Виразки піхви	Зниження лібідо, імпотенція, порушення менструального циклу	Утворення дефектних яйцеклітин або сперматозоїдів, тимчасова олігоспермія, безпліддя, піхвова кровотеча, гінекомастія
---	---------------	---	---

1 Можуть бути оборотними.

2 Тяжкі побічні реакції з боку травного тракту часто потребують зменшення дози.

Виразковий стоматит та діарея потребують припинення терапії метотрексатом через можливість розвитку виразкового ентериту та перфорації кишечника, що може призвести до летального кінця.

Також повідомлялося про такі побічні реакції, проте їх частота не відома: панцитопенія, сепсис, що призводив до смерті, викидень, підвищений ризик токсичних реакцій (некроз м'яких тканин, остеонекроз) під час радіотерапії, еозинофілія, альвеоліт.

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

Передозування.

Фолінат кальцію ефективно нейтралізує пряму гематопоетичну токсичну дію метотрексату. Парентеральну терапію фолінатом кальцію слід розпочинати не пізніше ніж через 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 в ниркових канальцях. Як було виявлено, гемодіаліз або перитонеальний діаліз перешкоджає виведенню 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 концентраціями метотрексату в сироватці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки було виявлено, що метотрексат є ембріотоксичним, абортотенним і тератогенним, його не слід застосовувати під час вагітності. Пацієнтам, які лікуються метотрексатом, слід поради застосовувати надійну контрацепцію під час терапії та впродовж приблизно трьох місяців після її завершення.

Жінкам, які приймають метотрексат, не слід годувати груддю протягом лікування. Хоча метотрексат виділяється в грудне молоко, при застосуванні терапевтичних доз ризик для дитини мало ймовірний, проте при терапії високими дозами метотрексату можливі побічні реакції.

Особливості застосування.

Перед початком терапії метотрексатом лікар має повідомити пацієнту про можливі тяжкі, навіть летальні токсичні реакції, що асоціюються з терапією метотрексатом. Під час терапії слід ретельно стежити за станом пацієнтів, які лікуються метотрексатом.

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

Пацієнтам слід розповісти про симптоми інтоксикації та поради їм негайно звертатися до лікаря при їх появі. Пацієнтам також слід наголосити на важливості регулярних контрольних обстежень та лабораторних аналізів.

Пацієнта слід чітко поінформувати про те, що при лікуванні псоріазу та ревматоїдного артриту препарат потрібно застосовувати один 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 один раз на місяць, перевірка функції печінки та нирок з інтервалом 1–3 місяці. При значному зниженні кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування слід припинити.

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

Будь-які інфекції необхідно вилікувати перед початком терапії метотрексатом.

Пацієнтів із задишкою, сухим кашлем, слабкістю та гарячкою, слід ретельно обстежити, щоб виключити побічні реакції через пульмотоксичність метотрексату. Легеневі симптоми (особливо сухий кашель) або неспецифічний пневмоніт під час лікування метотрексатом можуть вказувати на потенційні тяжкі порушення і вимагати припинення терапії та ретельного обстеження.

Виведення метотрексату знижене у пацієнтів з недостатністю ниркової функції, асцитом або плевральним випотом. Ці пацієнти потребують особливо ретельного моніторингу, їм може знадобитися зниження дози метотрексату або припинення терапії метотрексатом.

При довготривалому лікуванні пацієнтів з ревматоїдним артритом або псоріазом слід звертати увагу на підвищений ризик ушкодження печінки. Метотрексат спричиняє гепатотоксичність, включаючи фіброз та цироз печінки, але зазвичай тільки після довготривалого застосування. Часто підвищуються рівні печінкових ферментів. Це явище зазвичай є тимчасовим та асимптоматичним і не обов'язково свідчить про розвиток захворювання печінки. До факторів ризику тяжкого ураження печінки відносяться, наприклад, захворювання печінки в анамнезі, вживання алкоголю. Біопсія печінки є єдиним надійним методом, що дозволить виключити ураження печінки.

Ризик гепатотоксичності підвищений у хворих, які застосовують інсулін.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінити реакцію на вакцинацію та результати імунологічних тестів. Особливу увагу слід приділяти у випадках неактивних хронічних інфекцій (наприклад, оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через можливість їх потенційної активації.

Під час терапії слід уникати вакцинації живими вакцинами.

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

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

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 нижче 5×10^{-8} М. При підвищенні концентрації креатиніну в сироватці дозу фолінату кальцію слід збільшити.

При лікуванні метотрексатом ревматоїдного артриту можна продовжувати лікування ацетилсаліциловою кислотою та нестероїдними протизапальними засобами (НПЗ), а також невеликими дозами стероїдів. Проте слід враховувати, що супутнє застосування НПЗ 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 становити підвищений ризик частоти побічних реакцій. Застосування інших засобів та фізіотерапії можна продовжувати, як і раніше.

Метотрексат може викликати побічні реакції з боку сечовивідного тракту, такі як цистит та гематурія. Чоловіки, які приймають метотрексат, мають застосовувати контрацептивні засоби, оскільки було виявлено, що метотрексат збільшує кількість дефектних сперматозоїдів. Слід уникати запліднення впродовж щонайменш трьох місяців після лікування.

Таблетки Метотрексат Оріон містять лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб. Оскільки чутливість до лактози варіює у пацієнтів з непереносимістю лактози, остання у таких хворих може спричинити шлунково-кишкові розлади.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Необхідно уникати застосування у комбінації з метотрексатом інших потенційно нефро- та гепатотоксичних засобів (включаючи алкоголь). Слід бути особливо уважними при спостереженні пацієнтів, які лікуються метотрексатом в комбінації з азатіоприном або ретиноїдами.

НППЗ слід застосовувати до або одночасно з високою дозою метотрексату. Існують повідомлення, що комбіноване застосування деяких НППЗ та високих доз метотрексату підвищують концентрацію метотрексату в сироватці та шлунково-кишкову і гематологічну токсичність. При застосуванні менших доз метотрексату ці лікарські засоби, як було виявлено в дослідженнях на тваринах, знижують канальцеву секрецію препарату та підвищують його токсичність. Проте пацієнти, які страждають на ревматоїдний артрит, зазвичай добре переносять додаткову терапію НППЗ. Дози метотрексату, які застосовуються для лікування ревматоїдного артриту (7,5–15 мг/тиждень), ненабагато нижчі тих, 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.

Повідомлялося про супресію кісткового мозку та знижені концентрації фолатів при супутньому застосуванні тріамтерену та метотрексату.

Є повідомлення, що супутнє застосування метотрексату та омепразолу подовжує виведення метотрексату нирками.

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 поліглутамації метотрексату, спричиненої ферментом

фолілполіглутамілатом, тривалість цитотоксичного ефекту діючої речовини в 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 у більшості нормальних клітин, метотрексат може сповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не спричиняючи при цьому необоротних уражень нормальної тканини.

Фармакокінетика.

Ефект перорально прийнятого метотрексату залежить від величини дози. Пікові концентрації в сироватці досягаються в межах 1–2 годин. Зазвичай доза метотрексату 30 мг/м² або менше абсорбується швидко та повністю. Абсорбція доз, що перевищують 80 мг/м², не повна. Приблизно половина абсорбованого метотрексату оборотно зв'язується з білками сироватки, 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 в незміненому вигляді з сечею в межах перших 6 годин, 90 % – за 24 години. При порушенні ниркової функції концентрація метотрексату в сироватці та тканинах може швидко збільшитися.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: жовтого кольору, круглі, опуклі, без оболонки, з позначкою „М 2,5” на одому боці;
таблетки по 10 мг: жовтого кольору, капсулоподібної форми, без оболонки, з насічкою на одному боці, з позначкою „М 10” на одому боці.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при кімнатній температурі (15–25 °С) в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орїон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження. Орїонінтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.