

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА
(METHOTREXATE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: метотрексат;

1 мл розчину містить метотрексату 100 мг;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена (при необхідності), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від помаранчевого до коричневого кольору розчин, практично не містить механічних включень.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти, який конкурентно інгібує дегідрофолатредуктазу – фермент, що сприяє перетворенню фолієвої кислоти у тетрагідрофолієву кислоту. Інгібування утворення тетрагідрофоліату обмежує кількість моноуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринів і перетворення дезоксиуридилату у тимідилат при синтезі ДНК, що спричиняє пригнічення процесів репарації та репродукції клітин.

Фармакокінетика.

Метотрексат при парентеральному введенні активно транспортується через клітинні мембрани, розповсюджується по тканинах організму з підвищеною концентрацією у нирках, жовчному міхурі, селезінці, печінці та шкірі. Метотрексат конкурує з редукованими фоліатами за активне транспортування через клітинні мембрани шляхом однобічного, опосередкованого переносником процесу активного транспорту. Приблизно 50 % препарату в крові зв'язується з

білками плазми крові та утримується протягом кількох тижнів у нирках і протягом кількох тижнів у печінці. Підтримуюча концентрація у плазмі крові, накопичення метотрексату у тканинах можуть бути отримані за допомогою щоденних повторних введень. Дози препарату не досягають терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині при парентеральному введенні. Метотрексат проникає крізь плаценту і виділяється у грудне молоко. Найвище співвідношення концентрацій препарату у грудному молоці та плазмі крові становить 0,08:1.

Метотрексат піддається метаболізму у печінці та всередині клітин з утворенням поліглутаматних форм, що можуть бути знову перетворені у метотрексат за участю гідролазних ферментів.

Препарат виводиться переважно нирками шляхом клубочкової фільтрації та активного транспортування. Незначна кількість препарату потрапляє у жовч і виділяється з фекаліями. Відзначено значну кореляцію між кліренсом метотрексату і креатиніну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Трофобластичні пухлини (хоріокарцинома, хоріоаденома, міхурний занос), гостра лімфобластна лейкемія, нейрорлейкоз, остеосаркома, неходжкінська лімфома, лімфома Беркітта, запущений рак голови та шиї, рак молочної залози, запущені стадії грибоподібного мікозу, тяжкі форми псоріазу, тяжкі випадки ревматоїдного артрити.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності (при застосуванні за неонкологічними показаннями) або годування груддю, незадовільний стан харчування, печінкова недостатність, ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв), порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія), зловживання алкоголем, легенева токсичність, спричинена дією метотрексату, тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або СНІД), виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту, імунодефіцитний синдром (при застосуванні у пацієнтів з псоріазом або ревматоїдним артритом), вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Особливі заходи безпеки.

При приготуванні метотрексату для ін'єкцій слід використовувати захисні рукавиці, маску та захисні окуляри. Приготування метотрексату, як і приготування будь-якого цитостатичного медичного препарату, повинно відбуватись у приміщенні з вертикальною вентиляцією. Розлитий препарат необхідно змивати достатньою кількістю води.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не слід призначати *нестероїдні протизапальні засоби* до або під час лікування високими дозами метотрексату (> 10 мг метотрексату на тиждень). Зафіксовано летальні випадки внаслідок тяжких гематологічних розладів та кровотечі, які пов'язувалися з одночасним прийомом високих доз метотрексату та деяких нестероїдних протизапальних засобів.

Пробенецид, слабкі органічні кислоти (наприклад, петльові діуретики) та піразоли (фенілбутазон) можуть уповільнювати виведення метотрексату, внаслідок чого може зростати його концентрація у сироватці крові та посилюватися гематологічна токсичність. Ризик токсичних ефектів також зростає у разі комбінованого застосування метотрексату у низьких дозах і *нестероїдних протизапальних препаратів* або *саліцилатів*. Потенційна токсичність метотрексату особливо збільшується при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів та сечогінних препаратів. У ревматології зазвичай слід застосовувати комбінацію метотрексату в невеликих дозах із нестероїдними протизапальними засобами. Слід уважно спостерігати за станом хворого при супутньому застосуванні цих препаратів.

Зв'язаний із білками плазми крові метотрексат може витіснятися *саліцилатами, нестероїдними протизапальними засобами (наприклад, фенілбутазоном), сульфонамідами, гіпоглікемічними засобами, діуретиками, фенітоїном, барбітуратами, транквілізаторами, оральними контрацептивами, тетрациклінами, хлорамфеніколом, похідними амідопіріну, п-амінобензойною кислотою, доксорубіцином, блеоміцином, циклофосфамідом, аміноглікозидами, алопуринолом, вінкристином, гідрокортизоном, преднізоном, аспарагіназою та цитозином арабінозиду*. При підвищенні концентрації у плазмі крові незв'язаного метотрексату можуть посилюватися токсичні ефекти.

Слід з обережністю поєднувати високі дози метотрексату з потенційно *нефротоксичними (наприклад, цисплатин) препаратами*.

Необхідно враховувати фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом та антиконвульсантами і 5-фторурацилом.

Слід з обережністю поєднувати метотрексат із потенційно *гепатотоксичними (наприклад, алкоголь, лефлуномід, азатіоприн, сульфасалазин і ретиноїди) речовинами*. Регулярне вживання алкоголю та застосування додаткових гепатотоксичних лікарських засобів збільшує ймовірність гепатотоксичних ефектів метотрексату.

Пероральні антибіотики (включаючи тетрацикліни, хлорамфенікол та антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються організмом, так звані кишкові антисептики) можуть зменшувати абсорбцію метотрексату або впливати на ентерогепатичну циркуляцію внаслідок інгібування мікрофлори кишечника або пригнічення бактеріального метаболізму.

Пеніциліни можуть зменшувати екскрецію метотрексату, що може посилювати токсичність. Такі антибіотики як *пеніциліни, глікопептиди, сульфонаміди, ципрофлоксацин і цефалотин* можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату, внаслідок чого може підвищуватися його концентрація у сироватці крові та посилюватися токсична дія на систему кровотворення і травний тракт.

При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на *кістковий мозок (наприклад, сульфонаміди, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін)*, слід

враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень.

Супутнє застосування метамізолу й метотрексату може посилити гематотоксичну дію метотрексату, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому слід уникати такого супутнього застосування.

При застосуванні у комбінації з іншими *цитостатичними препаратами* може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що проявляється у підвищенні терапевтичної активності та посиленні токсичності.

У пацієнтів, що проходять *хвильову терапію*, можлива взаємодія з радіоактивними речовинами.

Пацієнтам, які застосовують метотрексат, не слід проводити вакцинацію *живими вакцинами*. Частковий або повний захист забезпечується неактивованими вакцинами.

За рахунок можливого впливу на імунну систему застосування метотрексату може призвести до одержання некоректних результатів вакцинації та лабораторних тестів (імунологічні процедури для реєстрації імунної реакції).

Вітамінні розчини, що містять фолієву кислоту, можуть зменшити ефективність системно застосовуваного метотрексату. Високі дози фолінату кальцію можуть зменшити ефективність інтратекально введеного метотрексату. Нестача фолієвої кислоти може посилити токсичність метотрексату.

У деяких випадках повідомляли про потенціювання пригнічення кісткового мозку у пацієнтів, які лікувалися метотрексатом у комбінації з *антагоністами фолієвої кислоти (триметоприм, сульфаметоксазол)*. Не рекомендується застосування метотрексату у поєднанні з *сульфонамідами*.

Застосування *закису азоту* посилює дію метотрексату на метаболізм фолатів, що призводить до посилення токсичності (наприклад, тяжка непередбачувана мієлосупресія, стоматит та, у разі інтратекального введення, тяжка непередбачувана нейротоксичність). Хоча цей ефект можна зменшити шляхом введення фолінату кальцію, слід уникати одночасного застосування закису азоту і метотрексату.

Метотрексат може знижувати кліренс *теофіліну*.

Під час лікування метотрексатом слід уникати надмірного вживання напоїв, що містять *кофеїн* або *теофілін* (кава, кофеїновмісні напої, чорний чай), оскільки це може зменшити ефективність метотрексату через можливу взаємодію метотрексату та метилксантинів.

При застосуванні комбінації метотрексату і *лефлуноміду* може збільшитися ризик виникнення панцитопенії. Метотрексат підвищує рівень *меркаптопуринів* у плазмі крові. Таким чином, при застосуванні такої комбінації може виникнути потреба у корекції дози.

Комбінацію метотрексату з *імуномодуючими* агентами слід застосовувати з обережністю, особливо в ортопедичній хірургії, коли підвищується сприйнятливність до інфекції.

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

При одночасному застосуванні метотрексату та *інгібіторів протонної помпи* (наприклад, омепразолу, пантопризолу) може спостерігатися взаємодія. *Омепразол* може знижувати нирковий кліренс метотрексату, а *пантопризол* може інгібувати ниркову елімінацію метаболіту 7-гідроксиметотрексату, що може супроводжуватися розвитком міалгії та тремору.

При комбінованому застосуванні із *сульфасалазином* дія може потенціюватися внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів).

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом необхідно проводити під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів.

Лікування псоріазу та ревматоїдного артрити слід проводити лише під наглядом дерматолога та ревматолога.

Під час терапії метотрексатом пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів препарату. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів слід детально проінформувати щодо можливості ускладнень та рекомендованих запобіжних заходів.

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

Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи. Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно провести аналіз крові із визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів, білірубину, альбуміну сироватки, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки і функціональні ниркові тести. При наявності клінічних показань призначають дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту.

Під час лікування метотрексатом (як мінімум 1 раз на місяць протягом перших 6 місяців і кожні 3 місяці після цього) слід проводити такі дослідження: обстеження рота і горла для виявлення змін слизових оболонок, загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості лейкоцитів, визначення кількості тромбоцитів та гематокриту; аналіз сечі та дослідження ниркової функції; визначення активності ферментів печінки; рекомендується рентгенографія органів грудної клітки.

Пацієнти із плевральним випотом та асцитом повинні бути проліковані перед початком лікування для запобігання подовженню періоду напіввиведення метотрексату та розвитку токсичних явищ.

Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричиняти пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів чи тромбоцитів лікування метотрексатом слід негайно припинити і призначити симптоматичну підтримуючу терапію. У випадку виникнення тяжкої лейкопенії під час лікування метотрексатом можливий розвиток інфекційних захворювань. У таких випадках слід припинити терапію і провести симптоматичне антибактеріальне лікування. У випадку тяжкого ураження кісткового мозку може знадобитися переливання крові або тромбоцитарної маси. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти лікаря 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.

Як і інші цитотоксичні препарати, метотрексат може спричинити синдром лізису пухлини у хворих зі швидко зростаючими пухлинами. Для запобігання або зменшення проявів цього стану слід проводити відповідне симптоматичне лікування.

При лікуванні псоріазу рекомендується регулярно проводити такі дослідження: щомісяця – аналіз крові, кожні 1-3 місяці – дослідження печінкової та ниркової функцій. Зазвичай при терапії, спрямованій на лікування новоутворень, дослідження проводять частіше. На початку лікування чи при зміні дозування або впродовж періодів, коли збільшується ризик накопичення метотрексату в крові (наприклад, при зневодненні), слід проводити частіші медичні дослідження.

При застосуванні метотрексату за *онкологічними показаннями* 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. Ознаки фіброзу чи цирозу печінки вимагають припинення терапії. Необхідні подальші дослідження для визначення того, чи є серійні біохімічні тести печінки або тести на визначення вмісту пропептиду колагену III типу достатніми для своєчасного виявлення гепатотоксичного впливу. Подібні оцінки повинні бути диференційованими, із урахуванням відсутності або наявності факторів ризику у пацієнта, таких, наприклад, як зловживання у минулому алкоголем, стійке підвищення вмісту печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, наявність спадкових захворювань печінки у членів сім'ї, цукровий діабет, ожиріння та попереднє лікування гепатотоксичними лікарськими засобами або контакт із гепатотоксичними хімікатами, або тривала терапія із застосуванням метотрексату, або отримання сукупною дозою 1,5 г та більше. При стійкому збільшенні активності печінкових ферментів слід розглянути доцільність зменшення дози або скасування подальшої терапії. Повідомлялося про транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (до 2-3 разів вище верхньої межі норми) у деяких пацієнтів. У разі стійкого підвищення активності печінкових ферментів необхідно знижувати дози або припиняти лікування метотрексатом. Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, у період лікування препаратом не слід без явної необхідності призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значною мірою обмежити споживання алкоголю. Особливо ретельно контролювати рівні печінкових ферментів потрібно у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлуномідом).

При застосуванні метотрексату за *неонкологічними показаннями* лікування не слід розпочинати або його необхідно призупинити у разі стійких чи значних відхилень у результатах функціональних проб печінки, інших неінвазивних методів дослідження фіброзу печінки або результатах біопсії печінки. Повідомлялось про тимчасове підвищення рівнів трансаміназ у два або три рази вище верхньої межі норми у 13-20 % пацієнтів. Тривале підвищення рівнів печінкових ферментів та/або зниження альбуміну у сироватці крові може свідчити про тяжку гепатотоксичність. У разі тривалого підвищення рівнів печінкових ферментів слід розглянути можливість зменшення дози препарату або відміни його застосування. Гістологічні зміни, фіброз і, в більш рідкісних випадках, цироз печінки

можуть виникати без попередніх відхилень у результатах функціональних проб печінки. Спостерігалися випадки цирозу печінки у пацієнтів із нормальними рівнями трансаміназ. Тому, додатково до функціональних печінкових тестів, слід розглянути можливість застосування неінвазивних діагностичних методів для моніторингу стану печінки. Проведення біопсії печінки слід розглядати в індивідуальному порядку, враховуючи наявні у пацієнта супутні захворювання, медичний анамнез та ризики, пов'язані з біопсією. До факторів ризику гепатотоксичності належать зловживання алкоголем у минулому, тривале підвищення рівнів печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, спадкові захворювання печінки в родинному анамнезі, цукровий діабет, ожиріння, попереднє застосування гепатотоксичних препаратів або контакт із гепатотоксичними речовинами та тривале лікування метотрексатом. Під час лікування метотрексатом не слід застосовувати додаткові гепатотоксичні лікарські засоби, крім випадків, коли це вкрай необхідно. Потрібно уникати вживання алкоголю. У пацієнтів, що проходять супутню терапію іншими гепатотоксичними препаратами, необхідно ретельно контролювати рівень печінкових ферментів. Особливої обережності слід дотримуватися хворим на інсулінозалежний цукровий діабет, оскільки під час лікування метотрексатом спостерігалися окремі випадки виникнення цирозу печінки без будь-якого підвищення рівнів трансаміназ.

З обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам із інфекційними захворюваннями, пептичними виразками, неспецифічними виразковими колітами, немовлятам та людям літнього віку.

Метотрексат може спричинити ураження нирок та розвиток ниркової недостатності. Рекомендовано регулярно перевіряти показники ниркової функції, зокрема алкаліні сечі, та вимірювати сироваткові рівні метотрексату. При нефротоксичності показане припинення лікування метотрексатом.

У випадках можливого порушення функції нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку) дози метотрексату необхідно зменшувати. Це особливо стосується одночасного застосування лікарських засобів, які впливають на виведення метотрексату, викликають пошкодження нирок (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати), або засобів, які потенційно можуть призвести до порушень кровотворення. Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату. Рекомендоване підвищення лужності сечі і підвищення діурезу, особливо при застосуванні високодозової терапії.

Повідомлялося про летальні випадки внаслідок інтерстиціальної пневмонії та поодинокі випадки розвитку інтерстиціальних обструктивних захворювань легень. Легеневе захворювання, спричинене застосуванням метотрексату у дозах понад 7,5 мг на тиждень, може бути небезпечним на будь-якій стадії лікування. Такий стан не завжди піддається лікуванню. Симптоми легеневих захворювань або неспецифічного пневмоніту (задишка, кашель (особливо сухий і непродуктивний) та гарячка), що зустрічаються на тлі терапії метотрексатом, часто супроводжуються еозинофілією і можуть бути ознаками потенційно тяжкого ураження й вимагати припинення лікування та проведення ретельного обстеження пацієнта (включаючи рентген грудної клітки), щоб виключити інфекцію. На ці симптоми потрібно звертати увагу під час кожного візиту пацієнта. При лікуванні пневмонітів, спричинених застосуванням метотрексату, одразу ж після негайного припинення терапії може знадобитися лікування кортикостероїдами. У випадку токсичного впливу на легені поновлення терапії із застосуванням метотрексату протипоказане.

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

Діарея та виразкові стоматити вимагають припинення терапії з огляду на ризик виникнення геморагічних ентеритів та летального наслідку пацієнта від кишкової перфорації.

Для пацієнтів, які проходять тривалу терапію (наприклад пацієнти із псоріазом), немає канцерогенних факторів. Дані про канцерогенні впливи на пацієнтів, які лікуються метотрексатом від ревматичного артриту, обмежені.

Фоточутливість. У деяких осіб, які приймали метотрексат, спостерігалася фоточутливість, що проявлялася у вигляді підвищеної реакції на сонячний опік (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати впливу інтенсивного сонячного світла або УФ-променів, окрім випадків, коли такий вплив обумовлений медичними показаннями. Пацієнти повинні використовувати належні сонцезахисні засоби.

Після застосування метотрексату можуть з'являтися променевий дерматит та сонячні опіки. Псоріатичні ураження можуть посилюватися при сукупному впливі УФ опромінення.

Зафіксовано випадки розвитку злоякісних лімфом у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату. Іноді вони зникали після відміни метотрексату без необхідності застосування цитотоксичних препаратів. У таких випадках слід спочатку припинити лікування метотрексатом. При відсутності ремісії розпочинають належну терапію.

Супутне застосування антагоністів фолатів (наприклад, триметоприм/сульфаметоксазол) викликає у поодиноких випадках гостру панцитопенію.

При застосуванні препарату одночасно з променевою терапією може підвищуватися ризик некрозу м'яких тканин та остеонекрозу.

У дітей, які отримують метотрексат, рекомендується періодично проводити спеціальні тести на визначення пізнавальних здібностей для виявлення на ранній стадії когнітивних розладів.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. Вакцинація може виявитись неефективною, якщо проводиться під час терапії метотрексатом. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з 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 проходять терапію метотрексатом, зафіксовано випадки розвитку генералізованих інфекцій після вакцинації проти віспи.

У випадку блювання, діареї або стоматиту, що можуть призвести до зневоднення, слід відмінити терапію метотрексатом до нормалізації стану пацієнта.

У пацієнтів з існуючим порушенням кровотворення препарат слід застосовувати з обережністю або взагалі не застосовувати. При лікуванні псоріазу необхідно негайно припинити застосування метотрексату у випадку суттєвого зниження кількості

формених елементів крові. Терапію метотрексатом у пацієнтів з новоутвореннями можна продовжувати тільки якщо потенційна користь переважає можливий ризик розвитку тяжкої мієлосупресії. Мієлосупресія також може відзначатися після інтратекального введення метотрексату. Пацієнти з глибокою гранулоцитопенією та пропасницею вимагають негайного обстеження та зазвичай парентерального застосування антибіотиків широкого спектра дії.

При лікуванні псоріазу застосування метотрексату слід обмежити тяжким інвалідизуючим псоріазом, що важко піддається лікуванню, у разі недостатньої ефективності інших видів терапії та тільки у випадках встановлення діагнозу методом біопсії та/або після консультації дерматолога.

Вітамінні препарати або інші засоби, які містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати ефективність метотрексату.

Повідомляли про виникнення енцефалопатії/лейкоенцефалопатії при застосуванні метотрексату онкологічним пацієнтам, і їх виникнення не може бути виключено при застосуванні метотрексату неонкологічним пацієнтам. Повідомляли про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів, які отримували метотрексат, переважно у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами. ПМЛ може призвести до летального наслідку і її слід враховувати при диференційній діагностиці у пацієнтів із імуносупресією і неврологічними симптомами, що вперше з'явилися або погіршуються.

Високодозова терапія. Під час лікування високими дозами слід одночасно призначати фолінову кислоту. Сироваткові концентрації метотрексату є належним індикатором того, як довго слід продовжувати лікування фоліновою кислотою. Через 48 годин після початку інфузії метотрексату слід провести оцінку залишкових рівнів метотрексату. Якщо залишковий рівень метотрексату становить $< 0,5$ мкмоль/л, додатковий прийом фолінової кислоти не є необхідним.

Фертильність. Повідомляли, що метотрексат може викликати олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час і протягом деякого часу після лікування. Також метотрексат може порушувати фертильність, впливаючи на сперматогенез і оогенез в період його застосування. Ці ефекти виявляються оборотними після припинення терапії.

Тератогенність. Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, аборти та вроджені аномалії у людини. Тому необхідно проінформувати жінок репродуктивного віку щодо можливого впливу на репродуктивну здатність, втрату вагітності та вроджені вади (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). При застосуванні метотрексату за неонкологічними показаннями перед початком лікування необхідно підтвердити відсутність вагітності. При лікуванні статевозрілих жінок необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення лікування метотрексатом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у жінок

В період лікування метотрексатом жінкам не слід вагітніти. Необхідно користуватися

ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід та необхідно виключити вагітність належними методами, такими як тест на вагітність. В період лікування тести на вагітність необхідно проводити за клінічної потреби (наприклад, після будь-якого перериву контрацепції).

Контрацепція у чоловіків

Немає даних щодо вмісту метотрексату у спермі. В 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 чи викидня після впливу невеликих доз метотрексату (менше 30 мг на тиждень) на організм батька. Даних недостатньо для оцінки ризику виникнення вад розвитку чи викидня після впливу більш високих доз на організм батька.

Як запобіжний захід, сексуально 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 в період лікування або протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність

Застосування метотрексату за неонкологічними показаннями в період вагітності протипоказане. Якщо пацієнтка все ж таки завагітніє в період лікування метотрексатом або протягом 6 місяців після закінчення лікування, її необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід. Також необхідно проводити ультразвукові дослідження для підтвердження нормального розвитку плоду.

В дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність метотрексату, особливо в першому триместрі. Було виявлено тератогенну дію метотрексату, повідомляли про смерть плоду, викидні та/або вроджені аномалії (наприклад, вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи, центральної нервової системи та кінцівок).

Метотрексат є потужним тератогеном для людини. У разі впливу в 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) в період вагітності, проти приблизно 4 % живонароджених дітей, матері яких застосовували інші препарати.

Недостатньо даних щодо застосування в 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.

При припиненні застосування метотрексату до зачаття, повідомляли про нормальну вагітність.

При застосуванні за онкологічними показаннями метотрексат не слід вводити в період вагітності, зокрема протягом першого триместру вагітності. У кожному конкретному випадку необхідно зважити користь від лікування та можливий ризик для плоду. Якщо препарат застосовують в період вагітності або якщо пацієнтка, яка лікується метотрексатом, завагітніє, її необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід.

Годування груддю

Метотрексат екскретується у грудне молоко. Через можливість серйозних побічних реакцій у немовлят, метотрексат протипоказаний в період годування груддю. Тому годування груддю в період лікування препаратом необхідно припинити.

Фертильність

Метотрексат впливає на сперматогенез і оогенез і може знижувати фертильність. Повідомляли, що метотрексат може викликати олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею. В більшості випадків ці ефекти виявляються оборотними після припинення терапії.

При застосуванні метотрексату за онкологічними показаннями жінкам, які планують завагітніти, рекомендовано звертатися до центрів генетичного консультування, бажано ще до початку терапії, а чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії оскільки метотрексат може бути генотоксичним.

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

Оскільки метотрексат може спричинити стомлюваність, сонливість, запаморочення, розлади зору, парез та геміпарез, препарат чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози і тривалість лікування встановлюють індивідуально, залежно від схеми хіміотерапії, показань, переносимості препарату. Лікування повинен проводити лікар, який має досвід застосування метотрексату і розуміє ризики пов'язані з застосуванням метотрексату.

Метотрексат, розчин для ін'єкцій, не містить ніяких антимікробних консервантів, тому не може бути використаний з того самого флакона для застосування наступних доз.

При розведенні 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози для інфузій продемонстрована хімічна та фізична стабільність у процесі застосування приготовленого розчину для ін'єкцій протягом 24 годин при температурі 15-25 °C.

Трофобластичні пухлини. Для пацієнтів, у яких немає метастазів або трофобластичні пухлини з метастазами не представляють ризику, щоденна доза препарату становить 15-30 мг внутрішньом'язово протягом 5 днів. Такі курси при необхідності повторюють 3-5 разів із перервою в 1 і більше тижнів.

Для пацієнтів із високим ризиком розвитку трофобластичних пухлин часто слід призначати комбіновану терапію, що включає 300 мг/м² метотрексату, а потім – фолінову кислоту.

Ефективність терапії оцінюється за показниками концентрації хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові.

Гостра лімфобластна лейкемія. Метотрексат слід застосовувати у складі комплексної терапії при гострій лімфобластній лейкемії у дозуванні 15-30 мг/м² внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Гостру лімфобластну лейкемію у дітей необхідно лікувати шляхом проведення протокової хіміотерапії. Лікувальний протокол складається із протоколів індукції, консолідації та реіндукції та регулюється відповідним наказом регуляторного органу країни.

Нейролейкоз. Препарат вводити інтратекально, з інтервалом не менше 1 тижня. Максимальна концентрація при інтратекальному введенні становить 1 мг/мл. Можна розводити розчином 0,9 % натрію хлориду. Дозування препарату при інтратекальному введенні: дітям віком від 3 років – 12 мг.

Для дорослих доза препарату не повинна перевищувати 15 мг. Лікування слід продовжувати до нормалізації цитології спинномозкової рідини, після чого рекомендується додаткове введення ще 1 дози, а потім переходять на профілактичні дози, які за величиною збігаються з лікувальними, а за інтервалами – суворо індивідуальні.

Остеосаркома. При лікуванні остеосаркоми препарат слід застосовувати у високих дозах (8-12 г/м²) у комбінації з іншими цитостатичними препаратами з наступною терапією із застосуванням фолінової кислоти (див. пункт «Високі дози метотрексату»).

Лімфоми (у т.ч. лімфома Беркітта). На I-II стадії захворювання метотрексат у деяких випадках забезпечує тривалу ремісію навіть при застосуванні внутрішньо. На III стадії метотрексат слід застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними препаратами. Лікування всіх стадій вимагає кількох курсів терапії з перервою на 7-10 днів. Доза метотрексату у складі комплексної терапії становить 0,625-2,5 мг/кг на добу. Дітям із неходжкінською лімфомою препарат слід застосовувати за схемою лікування гострої лімфобластної лейкемії.

Рак голови та шиї. При монотерапії вводити 40 мг/м² 1 раз на тиждень до настання терапевтичного ефекту. Фолінову кислоту при цьому не застосовувати.

Рак молочної залози. Метотрексат вводять внутрішньовенно у дозі 10-60 мг/м², при поширених формах раку зазвичай вводять у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами. Такі самі режими застосовують для ад'ювантної терапії після мастектомії та/або променевої терапії.

Грибоподібний мікоз. Метотрексат призначають внутрішньом'язово у дозуванні 50 мг 1 раз на тиждень або 25 мг 2 рази на тиждень.

У половині випадків терапія із застосуванням метотрексату призводила до клінічної ремісії. Зниження дози або відміна введення препарату визначається реакцією хворого і гематологічними показниками.

Псоріаз. Лікування псоріазу у жінок слід розпочинати одразу ж після закінчення

менструального циклу. За тиждень до початку терапії із застосуванням метотрексату слід ввести пробну дозу 5-10 мг препарату парентерально для визначення ідіосинкратичних реакцій у пацієнтки.

Для дорослих схема дозування така: 10-25 мг внутрішньом'язово чи внутрішньовенно на тиждень. Дозу слід підвищувати поступово, при досягненні оптимального клінічного ефекту розпочинати зниження дози до найнижчої ефективної. Оптимальний результат у більшості пацієнтів настає через 2-3 місяці, а покращання – через 4 тижні лікування. Припинення застосування препарату призводить до рецидиву симптомів упродовж періоду від 2 тижнів до 6 місяців.

Ревматоїдний артрит. При застосуванні метотрексату внутрішньовенно або внутрішньом'язово початкова доза для дорослих пацієнтів становить 10 мг на тиждень. У разі необхідності це дозування метотрексату можна поступово збільшувати на 2,5 мг кожного тижня до досягнення максимальної дози 25 мг. За тиждень до початку терапії метотрексатом необхідно призначити пробну дозу препарату 5-10 мг парентерально для визначення ідіосинкразії у пацієнтів.

У більшості пацієнтів покращання спостерігається через 4-6 тижнів. Через 6 місяців досягається клінічний результат терапії, після якого іноді необхідно коригувати дозування для підтримки оптимального клінічного результату.

Після припинення терапії може настати рецидив ревматоїдного артриту.

При лікуванні псоріазу і ревматоїдного артриту метотрексат слід застосовувати лише 1 раз на тиждень. Помилки дозування при застосуванні метотрексату можуть спричинити серйозні побічні реакції, у тому числі летальний наслідок. Слід уважно прочитати цей розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Високі дози метотрексату. Принаймні за 24 години до введення метотрексату необхідно призначити натрію гідрокарбонат перорально: 1 г кожні 4-6 годин. Введення продовжувати також протягом 24 годин після введення останньої дози фолінової кислоти. До початку терапії метотрексатом рівень рН у сечі повинен бути вище 7,5, кліренс креатиніну – вище 60 мл/хв, вміст креатиніну у сироватці крові повинен бути менше 120 мкмоль/л. Діурез повинен перевищувати 2000 мл/м²/добу.

Дозування метотрексату варіюється від 200 до 12000 мг/м². Таке дозування може бути призначене внутрішньовенно у концентрації від 2,5 до 25 мг/мл, у 0,9 % розчині натрію хлориду – від 100 мл до 1 л відповідно. Тривалість інфузії – від 30 хвилин до 6 годин відповідно. Упродовж 24 годин після проведення такої терапії слід розпочати терапію із застосуванням фолінової кислоти для захисту нормальних клітин від токсичного впливу метотрексату.

Дозування фолінової кислоти залежить від дозування метотрексату. Стандартна терапія включає 15 мг фолінової кислоти внутрішньовенно кожні 3 години впродовж перших 24 годин, а потім – 15 мг фолінової кислоти перорально кожні 6 годин упродовж наступних 24 годин. Якщо концентрація метотрексату у плазмі становить менше 10⁻⁷ моль/л, терапію фоліновою кислотою можна припиняти. У разі високого вмісту креатиніну в сироватці крові або у разі низького кліренсу креатиніну слід збільшити дозування фолінової кислоти. Альтернативна схема відновлювальної терапії включає призначення фолінової кислоти у дозуванні 5 % від загальної дози метотрексату, призначеної пацієнтові (максимальна доза фолінової кислоти становить 500 мг), у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом 2 годин, терапія фоліновою

кислотою повинна розпочатися через 24 години після початку введення метотрексату. Після цього призначати 15 мг фолінової кислоти перорально кожні 6 годин протягом 3 днів.

Зміна дозування

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів знижується у перший день терапії, дозування метотрексату, при стандартній терапії з дозуванням 40 мг/м², потрібно змінити відповідно до нижченаведеної схеми з розрахунку на найнижчий показник.

Проценти нормальної дози	Кількість лейкоцитів, мм ³	Кількість тромбоцитів, мм ³
100	> 3500	> 125000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

Якщо кількість лейкоцитів становить 2500-3500 на 1 мм³ та/або кількість тромбоцитів становить 75000-125000 на 1 мм³, слід припинити лікування на тиждень. У разі, якщо показники крові нормалізуються, лікування можна продовжити. Якщо показники крові не нормалізуються, слід зменшити дозування препарату.

Метотрексат не слід призначати пацієнтам, у яких кліренс креатиніну – менше 60 мл/хв. У випадку токсичного впливу на печінку лікування слід припинити.

Особливі групи пацієнтів

Хворі з нирковою недостатністю

Пацієнти з нирковою недостатністю потребують зниження дози. Дозу слід скоригувати наступним чином:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Проценти дози, яка повинна призначатись
> 50	100 % дози
20-50	50 % дози
< 20	метотрексат не застосовувати

Хворі з порушеннями функції печінки

Метотрексат слід призначати з великою обережністю або зовсім не призначати для пацієнтів із клінічно значними наявними або попередньо наявними захворюваннями печінки, особливо якщо вони пов'язані з надмірним вживанням алкоголю. Застосування метотрексату протипоказане, якщо рівень білірубіну становить > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з накопиченням патологічної рідини

Виведення метотрексату знижується у пацієнтів з накопиченням патологічної рідини (рідини третього простору), наприклад з асцитом або плевральним випотом, які можуть призвести до

подовження періоду напіввиведення метотрексату з плазми і виникнення несподіваної токсичності. Перед початком терапії метотрексатом слід провести дренування плеврального випоту і асцити. Дозу метотрексату необхідно зменшити відповідно до сироваткової концентрації метотрексату.

Хворі літнього віку

Для пацієнтів літнього віку необхідно розглядати можливість зменшення дози з причини зниження функції печінки і нирок, а також зниження запасів фолатів, яке відбувається зі збільшенням віку людини.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям, хворим на гостру лімфобластну лейкемію, нейролейкоз та неходжкінські лімфоми тільки у складі комбінованої терапії. Застосування препарату для лікування дітей віком до 3 років не рекомендоване, оскільки відсутні дані щодо ефективності та безпеки застосування терапії цій групі пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування проявляються у посиленні одного або більше побічних явищ. З продовженням лікування токсичні ефекти стають більш вираженими. Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, пригнічення функції кісткового мозку, мукозит, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювання, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі. У деяких пацієнтів ознаки передозування можуть бути відсутні. Є повідомлення про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат.

У разі випадкового передозування кальцію фолінат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово у дозі, що рівна або вища за 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/л.

Інtrateкальне передозування лікується негайною люмбальною пункцією, з наступною вентрикулолюмбальною перфузією та системною терапією із застосуванням фолінової кислоти. У разі необхідності можна провести загальні підтримуючі заходи та провести переливання крові.

При значному передозуванні необхідна гідратація та алкалізація сечі, для попередження осадження 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 із використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»).

Побічні реакції.

Частота виникнення і тяжкість побічних реакцій залежать від дози та частоти застосування метотрексату. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низьких дозах, необхідний регулярний і частий контроль з боку лікаря. Більшість побічних реакцій є оборотними при їх виявленні на ранній стадії. При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу 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.

Найчастішими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є виразковий стоматит, лейкопенія, нудота і шлункові розлади, загальне погіршення самопочуття, раптова слабкість, підвищення температури тіла, озноб, сонливість та зниження імунітету. У цілому настання тяжких побічних ефектів та їх інтенсивність залежать від дозування та частоти прийому препарату.

Інфекції та інвазії: пневмонія, оперізувальний лишай, опортуністичні інфекції (іноді з летальними наслідками), цистит, вагініт, сепсис, цитомегаловірусні інфекції, фарингіт, пневмоцистна пневмонія, нокардіоз, гістоплазмоз, криптококоз, герпесний гепатит, дисемінований простий герпес, фурункульоз.

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кістки та поліпи): лімфома, лімфопроліферативні порушення (окремі випадки розвитку лімфом та інших лімфопроліферативних порушень, які зникали в ряді випадків після припинення терапії метотрексатом; у нещодавно проведеному дослідженні не було встановлено, що терапія метотрексатом призводить до збільшення частоти розвитку лімфом), синдром лізису пухлини.

З боку шлунково-кишкового тракту: гінгівіт, фарингіт, стоматит, запалення і виразки слизової оболонки рота і горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), анорексія, нудота, блювання, діарея (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), гематемезис, блювання із домішками крові, шлунково-кишкові виразки і кровотечі, диспепсія, ентерит, мальабсорбція, біль у животі, мелена, токсичний мегаколон.

З боку крові і лімфатичної системи: анемія, лейкопенія та/або тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, мегалобластна анемія, апластична анемія, порушення функції кровотворення, нейтропенія, лімфаденопатія, лімфопроліферативні розлади (частково оборотні), еозинофілія.

З боку гепатобіліарної системи: значне підвищення рівня печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази, білірубину, гепатотоксичність, фіброз, цироз (зустрічається часто, незважаючи на регулярне спостереження, нормальні значення ферментів печінки), діабетичний метаболізм, жирове переродження печінки, зниження рівня сироваткового альбуміну, гострий гепатит, рецидиви хронічного гепатиту, гостра дегенерація печінки, герпетичний гепатит, печінкова недостатність, атрофія печінки, некроз печінки.

З боку імунної системи: гіпогамаглобулінемія, імуносупресія, анафілактичні реакції, у тому числі анафілактичний шок.

З боку метаболізму: цукровий діабет.

З боку психіки: порушення настрою, втрата лібідо, безсоння.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення за типом вертиго, сонливість, втомлюваність, тяжкі розлади зору, апатія, сплутаність свідомості, депресія, зміни настрою, тимчасові когнітивні порушення, розлади мовлення (зокрема дизартрія, афазія), порушення чутливості, геміпарез, парез, судоми, лейкоенцефалопатія/енцефалопатія, біль, м'язова астения, парестезія/гіпестезія, зміни відчуття смаку (металевий присмак), менінгізм (параліч, блювання), гострий асептичний менінгіт; *при внутрішньовенному введенні* відзначається лейкоенцефалопатія у пацієнтів з остеосаркомами та в осіб, які отримували кранеоспінальну променевою терапію, гострі неврологічні синдроми (аномальна поведінка, фокальні сенсомоторні порушення та аномальні рефлекси) спостерігаються у пацієнтів, які застосовують високі дози метотрексату; *при інтратекальному введенні* спостерігаються хімічний арахноменінгіт із симптомами у вигляді головного болю, болю у спині, ригідності потиличних м'язів, підвищення температури тіла; парези, зазвичай тимчасові, з паралічем верхніх та нижніх кінцівок, що вражає один або більше нервів спинного мозку; лейкоенцефалопатія із занепокоєнням, маніями, безсонням, атаксією, деменцією та іноді із сильними судомами.

З боку органів зору: подразнення очей, порушення зору, нечіткість зору, кон'юнктивіт, мінуща сліпота, втрата зору, ретинопатія.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбофлебіт, тромбоз мозку, тромбоз глибоких вен, тромбоз вен сітківки ока, легенева емболія), васкуліт, перикардит, ексудативний перикардит, тампонада перикарда.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння: інтерстиціальний альвеоліт/пневмоніт (часто з еозинофілією) з легневими ускладненнями і пов'язані з ними летальні випадки (незалежно від дози і тривалості лікування метотрексатом): типовими симптомами можуть бути загальне захворювання, сухий подразливий кашель, задишка, що може прогресувати до задишки у стані спокою, біль у грудях, гарячка (при підозрі розвитку таких ускладнень лікування метотрексатом слід негайно припинити і виключити можливість інфекцій (у тому числі пневмонії)); легневий фіброз, хронічні інтерстиціальні захворювання легень, задишка, плеврит, фарингіт, апное, бронхіальна астма, пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*, хронічні обструктивні захворювання легень, інфекції, у тому числі пневмонія; плевральний випіт, альвеоліт. Повідомлялося про випадки легеневої альвеолярної кровотечі при застосуванні метотрексату за ревматологічними та спорідненими показаннями.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: запалення та виразки сечового міхура, тяжка нефропатія або ниркова недостатність, азотемія, дизурія, гематурія, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу, протеїнурія.

З боку репродуктивної системи: порушення овогенезу та сперматогенезу, олігоспермія, порушення менструального циклу та вагінальні виділення, безпліддя, викидні, відхилення у розвитку плода, пригнічення сперматогенезу, імпотенція, вагінальні виразки, запалення піхви, втрата лібідо, гінекомастія.

З боку шкіри і підшкірних тканин: екзантема, еритема, еритематозні висипання, свербіж, кропив'янка, виразки, підвищена світлочутливість, посилена пігментація шкіри, аномальна пігментація, випадання волосся, алопеція, екхімоз, телеангієктазія, акне, васкуліт, герпетичні висипання на шкірі, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, раптовий псоріаз, збільшення ревматичних вузлів, оперізувальний герпес, болісні ураження псоріатичних бляшок, петехії, посилення пігментації нігтів, гостра пароніхія, фурункульоз, нокардіозний, гістоплазмозний та криптококовий мікоз, дисемінований простий герпес, алергічний васкуліт, гідраденіт, лущення шкіри/ексфолюативний дерматит.

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія, міалгія, остеопороз, стресові переломи, остеонекроз щелепи (вторинний до лімфопроліферативних розладів).

Інші: місцеві ушкодження (формування стерильного абсцесу, ліподистрофія) у місці введення при внутрішньом'язовому або підшкірному застосуванні, мукозит, підвищена втомлюваність, погане самопочуття, гарячка, набряк, погіршення загоювання ран, раптова смерть.

Термін придатності. 2,5 року.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Несумісність. Метотрексат не слід змішувати в одній ємкості з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. По 10 мл у флаконі, по 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармахемі Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.