

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ «ЕБЕВЕ»

(METHOTREXAT «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 мл розчину містить 10 мг метотрексату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиревматичний препарат для лікування хронічних, запальних ревматичних хвороб і поліартритних форм ювенільного ідіопатичного артрити.

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти, як антиметаболіт належить до класу цитотоксичних речовин. Він діє шляхом конкурентного пригнічення ферменту дигідрофолатредуктази, тим самим пригнічуючи синтез ДНК. Дотепер немає чітких даних щодо того, чи пов'язана ефективність метотрексату у лікуванні псоріазу, псоріатичного артрити та хронічного поліартрити з протизапальним або імунодепресивним ефектом, а також як позаклітинні концентрації аденозину сприяють цим ефектам.

Фармакокінетика.

Приблизно 50 % метотрексату зв'язується в сироватці крові з білками плазми. Після розподілу

метотрексат накопичується переважно у печінці, нирках та селезінці у вигляді поліглутаматів, які можуть зберігатися протягом тижнів та місяців. При застосуванні в низьких дозах у цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату. Кінцевий період напіввиведення в середньому становить 6-7 годин і залежно від дози та стану пацієнта може значно коливатися (3-17 годин). У пацієнтів із третьою камерою розподілу (плевральним випотом, асцитом) період напіввиведення метотрексату може бути до 4 разів більшим.

Приблизно 10 % прийнятої дози метотрексату метаболізується у печінці. Основний метаболіт – 7-гідроксиметотрексат.

Виведення відбувається головним чином у незмінену форму, в основному нирками шляхом клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції у проксимальних канальцях.

Приблизно 5-20 % метотрексату і 1-5 % 7-гідроксиметотрексату виводяться з жовчю. Спостерігається добре виражена ентерогепатична циркуляція.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Метотрексат «Ебеве» призначати для лікування:

- активного ревматоїдного артриту у тяжкій формі у дорослих;
- поліартритних форм активного ювенільного ідіопатичного артриту у тяжкій формі у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ);
- псоріазу вульгарного генералізованого у тяжкій формі, особливо бляшкового типу, та псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів у разі недостатньої ефективності традиційних видів терапії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або ВІЛ).
- Стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту.
- Захворювання печінки внаслідок хронічного зловживання алкоголем або інші хронічні захворювання печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Печінкова недостатність (Див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв, див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

- Наявні порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).
- Імунодефіцит.
- Зловживання алкоголем.
- Порушення з боку системи крові в анамнезі.
- Період вагітності, якщо немає життєво важливого показання, або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Особливі заходи безпеки.

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поводження з цитотоксичними речовинами. Необхідно вживати заходів для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку слід негайно промити великою кількістю води. Для усунення тимчасового відчуття печіння можна користуватися пом'якшувальним кремом для рук. При наявності загрози абсорбції великої кількості метотрексату, незалежно від шляху абсорбції, необхідне лікування із застосуванням лейковорину. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.

У разі амбулаторного застосування не слід виливати залишки препарату в каналізацію або викидати їх з іншими відходами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування *окису азоту* («звеселяючого газу») може посилювати вплив метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти, наслідком чого є тяжке та непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку, стоматит та нейротоксичність при інтратекальному введенні. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію; одночасного застосування метотрексату слід уникати.

L-аспарагіназа має антагоністичний вплив на метотрексат при їх супутньому введенні.

Хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП) та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) не слід застосовувати до та під час лікування метотрексатом у високих дозах. Супутнє застосування певних НПЗЗ та метотрексату у високих дозах призводило до підвищених та стійких рівнів метотрексату в сироватці крові, що іноді призводило до летальних наслідків у результаті тяжкої гематологічної (пригнічення кісткового мозку та апластична анемія) та шлунково-кишкової токсичності.

За результатами досліджень, НПЗЗ, у т.ч. саліцилова кислота, демонструють зниження каналцевої секреції метотрексату та можливе збільшення токсичності внаслідок підвищення рівня метотрексату. Таким чином, НПЗЗ та метотрексат в низьких дозах слід застосовувати з

обережністю. При наявності таких факторів ризику, як порушення функції нирок (навіть у випадках граничних значень), супутнє застосування НПЗЗ не рекомендується.

Підвищену токсичність метотрексату не вивчали, при одночасному застосуванні з ХМАРП (наприклад солями золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином), тому не слід виключати виникнення токсичних ефектів.

Інгібітори протонної помпи. При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонної помпи (наприклад, омепразолу, пантопразолу або лансопразолу) можливе зниження або затримка ниркового кліренсу метотрексату і відповідно до непрямого підвищення концентрації препарату у плазмі. Слід за можливості уникати одночасного застосування інгібіторів протонної помпи з метотрексатом у високих дозах. Ці препарати слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю.

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання *алкоголю* або супутнього приймання інших *гепатотоксичних препаратів*, наприклад азатіоприну, лефлуноміду, ретиноїдів та сульфасалазину. За станом пацієнтів, які приймають інші гепатотоксичні препарати, слід ретельно спостерігати. Під час лікування метотрексатом вживання алкоголю слід уникати.

Через витіснення метотрексату зі зв'язків з альбуміном сироватки крові такі лікарські засоби, як *похідні амідопірину, параамінобензойна кислота, барбітурати, доксорубіцин, протизапальні засоби для перорального застосування, фенілбутазон, фенітоїн, пробенецид, саліцилати, сульфонаміди, тетрацикліни, транквілізатори, сульфонілсечовини, пеніциліни, пристинаміцин та хлорамфенікол*, можуть підвищувати біодоступність метотрексату (опосередковане збільшення дози), внаслідок чого підвищується токсичність метотрексату. Тому ретельний контроль за пацієнтами також необхідний при супутньому застосуванні цих засобів з метотрексатом.

Такі лікарські засоби, як *параамінобензойна кислота, НПЗЗ, пробенецид, саліцилати, сульфонаміди* та інші *слабкі органічні кислоти*, можуть спричинювати зниження каналцевої секреції із подальшим підвищенням токсичності метотрексату, особливо у низьких дозах. Тому ретельний контроль за пацієнтами також необхідний при супутньому застосуванні цих засобів з метотрексатом.

Пеніциліни та сульфонаміди у поодиноких випадках можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату, внаслідок чого може підвищуватись його концентрація у сироватці крові та посилюватись токсична дія на систему кровотворення і шлунково-кишковий тракт.

Ципрофлоксацин також знижує каналцеву секрецію у нирках, тому застосовувати метотрексат з цим антибіотиком потрібно під ретельним наглядом.

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.

Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок. При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на кістковий мозок (наприклад, похідні амінопіридину, хлорамфенікол, фенітоїн, піриметамін, сульфаніламід, три-метоприм/сульфаметаксозол, цитостатики), слід враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень (у поодиноких випадках – гострої панцитопенії).

Препарати, які спричиняють дефіцит фолатів.

При супутній терапії препаратами, які спричиняють дефіцит фолатів (наприклад, сульфонамідами, триметопримом/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватися. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з наявним дефіцитом фолієвої кислоти в організмі. І навпаки, супутній прийом фолієвої кислоти а також вітамінних препаратів, що містять фолієву кислоту або його похідних може знижувати ефективність терапії метотрексатом.

Хоча при комбінованому застосуванні з *сульфасалазином* дія метотрексату може потенціюватися внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів), однак під час декількох клінічних досліджень такі ефекти спостерігалися лише у поодиноких випадках.

Метотрексат може знижувати кліренс *теофіліну*. Отже, слід перевіряти рівні теофіліну під час супутнього застосування метотрексату.

Напої, які містять кофеїн і теофілін. Під час лікування метотрексатом необхідно уникати надмірного вживання напоїв, які містять кофеїн (кави, солодких напоїв, які містять кофеїн, чорного чаю) та теофілін, оскільки ефективність метотрексату може знижуватися внаслідок можливої взаємодії між метотрексатом та метилксантинами в аденозинових рецепторах.

Одночасне застосування метотрексату та *лефлуноміду* може збільшити ризик панцитопенії.

Супутнє застосування метотрексату та *меркаптопурина* може призвести до підвищення рівнів меркаптопурина в плазмі крові. Отже, таке супутнє застосування може потребувати корекції дозування.

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

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

При одночасному введенні *концентрату еритроцитів* потрібний спеціальний нагляд за пацієнтом. У пацієнтів, яким проводиться переливання крові після інфузій метотрексату протягом 24 годин, може відзначатися підвищена токсичність через тривалі високі концентрації метотрексату у сироватці крові.

У поодиноких випадках *кортикостероїди* зумовлювали дисемінований оперізуючий лишай у пацієнтів з оперізуючим лишаєм або постгерпетичну невралгію при одночасному застосуванні метотрексату.

Високі дози кальцію фолінату можуть негативно впливати на ефективність інтратекально введеного метотрексату.

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

таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.

Піриметамін або *ко-тримоксазол* у поєднанні з метотрексатом можуть спричинити панцитопенію, імовірно, через додаткове інгібування редуктази дигідрофолієвої кислоти під дією цих речовин і метотрексату.

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі зловживання *алкоголем* або супутнього приймання інших гепатотоксичних препаратів.

Застосування додаткових гематотоксичних лікарських засобів підвищує ймовірність тяжких гематотоксичних побічних реакцій на метотрексат. Одночасне застосування метамізолу та метотрексату може посилити гематотоксичну дію метотрексату, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому слід уникати одночасного застосування цих препаратів.

Необхідно брати до уваги фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом і протисудомними засобами (знижується концентрація метотрексату в крові) та 5-фторурацилом (збільшується період напіввиведення 5-фторурацилу).

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

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

Зниження рівня *фенітоїну* у плазмі крові спостерігалось у пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом під час індукційної терапії, яка, на додаток до преднізону, вінкристину і 6-меркаптопурину, також включала метотрексат у високій дозі з кальцію фолінатом як захисну терапію.

Введення *прокарбазину* під час терапії метотрексатом у високих дозах збільшує ризик порушення функції нирок.

Супутня терапія *цитарабіном*, що вводиться внутрішньовенно, з метотрексатом, що вводиться інтратекально, може підвищити ризик тяжких неврологічних побічних ефектів, таких як головний біль, параліч, кома, і епізодів інсульту.

Підвищення нефротоксичності може спостерігатись при комбінації високих доз метотрексату з потенційно нефротоксичними препаратами (такими як цисплатин).

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати тестів (імунологічні процедури для оцінки імунної реакції). У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Метотрексат може підвищувати ефекти пероральних антикоагулянтів типу кумарину (аценокумаролу, фенпрокумону), що призводить до збільшення протромбінового часу внаслідок зменшення розпаду похідних кумарину.

Повідомлялося, що супутнє введення леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/продовження концентрації цього препарату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату і леветирацетаму потрібно ретельно

контролювати у пацієнтів, які отримували супутню терапію цими двома препаратами.

Амоксицилін

Пеніциліни можуть зменшувати екскрецію метотрексату, що може призвести до потенційного підвищення токсичності.

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом має здійснюватися під наглядом досвідченого лікаря-онколога.

Під час терапії метотрексатом пацієнти мають перебувати під ретельним наглядом з метою своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів необхідно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих запобіжних заходів.

Припинення прийому метотрексату не завжди призводить до повної регресії небажаних ефектів.

Обов'язковою умовою лікування метотрексатом є визначення рівнів метотрексату у сироватці крові.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах організму («третій простір»), таких як асцит або плевральний випіт, тривалість періоду напіввиведення метотрексату з плазми крові збільшується.

Необхідне усунення плеврального випоту або асцити до початку терапії із застосуванням метотрексату. При наявності плеврального ексудату або асцити необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не слід призначати.

Кров та лімфатична система

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

При лікуванні пухлинних захворювань терапію метотрексатом слід продовжувати, тільки якщо потенційна користь переважає ризик тяжкої мієлосупресії. Першими ознаками цих небезпечних для життя ускладнень можуть бути: пропасниця, біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, грипоподібні симптоми, сильне виснаження, носові і шкірні кровотечі. Під час тривалої терапії у пацієнтів літнього віку спостерігалась мегалобластна анемія.

Метотрексат не слід застосовувати у разі наявності виразкової хвороби або виразкового коліту (див. розділ «Протипоказання»).

Після лікування лікарськими засобами з кумулятивною мієлотоксичністю або після застосування променевої терапії, що вплинуло на функціонування кісткового мозку, слід враховувати порушення роботи кісткового мозку, а саме підвищення чутливості кісткового мозку до терапії метотрексатом з посиленням пригнічення гемopoетичної системи. При проведенні довготривалої терапії із застосуванням метотрексату необхідне проведення *bioncii* кісткового мозку.

У разі гострого лімфобластного лейкозу метотрексат може спричинити біль у лівій верхній частині живота (запалення капсули селезінки внаслідок руйнування лейкозних клітин).

Функція печінки

Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, у період лікування препаратом не слід без явної необхідності призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значною мірою обмежити споживання алкоголю.

Метотрексат може спричинити гострий гепатит та хронічну, з можливим летальним наслідком, печінкову токсичність (фіброз, цироз), але зазвичай тільки після тривалого застосування. Часто спостерігається стійке підвищення рівнів печінкових ферментів, що зазвичай є тимчасовим та безсимптомним та не є попередньою ознакою подальшого захворювання печінки.

Метотрексат може спричинити реактивацію інфекції гепатиту В або її ускладнення, або загострення гепатиту С з летальним наслідком у деяких випадках. Деякі випадки реактивації гепатиту В спостерігалися після відміни метотрексату. Тому пацієнтам з гепатитом В або С в анамнезі слід проводити клінічні та лабораторні дослідження, щоб визначити доцільність 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.

Особлива обережність потрібна при проведенні терапії пацієнтам із інсулінозалежним цукровим діабетом, оскільки є повідомлення про окремі випадки розвитку цирозу печінки на тлі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ.

Функція нирок

Через зниження екскреції метотрексату лікування пацієнтів з порушенням функції нирок слід проводити з підвищеною обережністю та в низьких дозах (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час лікування метотрексатом функціонування нирок може погіршуватися, що супроводжується збільшенням рівнів певних лабораторних показників (рівень креатиніну, сечовини та сечової кислоти в сироватці крові), що може призвести до гострої ниркової недостатності з олігурією/анурією. Це, ймовірно, обумовлено випаданням осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових канальцях.

Порушення, які призводять до зневоднення, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть потенціювати токсичну дію метотрексату за рахунок підвищеного рівня діючої речовини. У цих випадках слід провести підтримуючу терапію, а лікування метотрексатом потрібно припинити до зникнення симптомів.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Порушення, що є причиною зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищувати токсичний вплив метотрексату внаслідок збільшення його концентрації. У таких випадках подальше проведення терапії слід тимчасово перервати до усунення таких симптомів. Дуже важливо виявити пацієнтів із можливим збільшенням концентрації метотрексату протягом 48 годин після введення, оскільки в іншому випадку токсичний вплив метотрексату може бути незворотним. Діарея та виразковий стоматит можуть бути проявами токсичного впливу та вимагають тимчасового припинення подальшої терапії, у протилежному випадку можливий геморагічний ентерит та летальний наслідок через перфорацію стінки кишечника.

У випадку блювання з домішками крові, чорного кольору випорожнень або наявності у випорожненнях крові подальшу терапію слід скасувати.

Нервова система

Після внутрішньовенного введення метотрексату у пацієнтів, яким проводилась краніальна променева терапія, спостерігалась лейкоенцефалопатія.

Хронічна лейкоенцефалопатія також спостерігалась у пацієнтів, яким проводилось повторне лікування метотрексатом у високих дозах із застосуванням кальцію фолінату без попередньої краніальної променевої терапії.

Є дані, що комбіноване застосування краніального опромінення одночасно з інтратекальним введенням метотрексату підвищує частоту розвитку лейкоенцефалопатії (див. також розділ «Побічні реакції»).

Після інтратекального введення метотрексату слід спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак нейротоксичності (порушення нервової системи, наприклад менінгіт, транзиторний або постійний параліч або енцефалопатія).

Випадки тяжких неврологічних побічних ефектів від головного болю до паралічу, коми і інсульту спостерігались у підлітків і молодих пацієнтів, які отримували метотрексат в поєднанні з *цитарабіном*.

Під час терапії метотрексатом в високих дозах спостерігався перехідний гострий неврологічний синдром, який може проявлятися, зокрема, через поведінкові аномалії, локальні сенсомоторні симптоми (включаючи тимчасову сліпоту) і аномальні рефлексії. Точна причина не встановлена.

Функція легень

Метотрексат слід застосовувати з великою обережністю при лікуванні пацієнтів з

порушенням функції легень.

Легеневі ускладнення, плевральний випіт, альвеоліт або пневмоніт з такими симптомами, як сухий непродуктивний кашель, лихоманка, загальне нездужання, кашель, біль у грудях, задишка, гіпоксемія та виявлений на рентгенограмі грудної клітки інфільтрат або неспецифічна пневмонія, що виникають під час лікування метотрексатом, можуть свідчити про потенційно небезпечне та, можливо, летальне ураження. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, не завжди є повністю оборотними. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, такі, як пневмоніт, можуть починатися раптово та на будь-якому етапі терапії, не завжди минають повністю, та спостерігалися при застосуванні метотрексату усіма терапевтичними дозами (у тому числі низькою дозою, по 7,5 мг/тиждень). Крім того, на фоні прийому метотрексату повідомлялось про легеневу альвеолярну кровотечу при ревматологічних та подібних показаннях. Це явище також може бути пов'язане з васкулітом і іншими супутніми захворюваннями. Слід враховувати результати експрес-тестів при підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу для підтвердження діагнозу.

Токсичний вплив на шкіру.

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

Псоріатичні ураження можуть загострюватися після УФ-опромінення при супутній терапії метотрексатом. Під час терапії метотрексатом існує ризик виникнення променевого дерматиту і сонячних опіків (рецидив побічних ефектів променевої терапії).

Фотосенсибілізація

У деяких пацієнтів, які застосовували метотрексат, спостерігалася фотосенсибілізація, що проявлялася у вигляді реакції подібної до сонячного опіку (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати впливу інтенсивного сонячного світла або УФ-променів, якщо немає медичних показань. Пацієнти повинні використовувати належний захист від сонця, щоб запобігти впливу інтенсивного сонячного світла.

Дерматит та сонячні опіки, спричинені випромінюванням, можуть повторитися під час застосування метотрексату (так звані реакції пам'яті).

Псоріатичні ураження можуть посилюватися під дією УФ-випромінювання при одночасному застосуванні метотрексату.

Імунна система

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмоклітинна пневмонія, що може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушень легеневих функцій слід примати до уваги можливість наявності плазмоклітинної пневмонії.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на

вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Особлива обережність необхідна при лікуванні метотрексатом пацієнтів з прогресуючими інфекціями. Метотрексат протипоказаний пацієнтам з синдромами імунодефіциту, які є очевидними або підтверджені результатами лабораторних тестів. Крім цього, з обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з інфекціями, що спричиняють вітряну віспу та оперізуючий лишай.

Новоутворення

У пацієнтів зі швидкозростаючими пухлинами метотрексат, як і інші цитостатичні лікарські засоби, може викликати синдром лізису пухлини. Проведення відповідної підтримуючої медикаментозної терапії може запобігти розвитку або зменшити прояви даних ускладнень.

Метотрексат може підвищувати ризик розвитку новоутворень (переважно лімфом). Злоякісні лімфоми можуть розвиватися і у пацієнтів, які одержують метотрексат у низьких дозах. У таких випадках препарат слід відмінити. Якщо спонтанної регресії лімфоми не спостерігається, слід призначити терапію цитотоксичними препаратами.

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

У разі проведення променевої терапії на фоні прийому метотрексату підвищується ризик некрозу м'яких тканин або кісток.

Препарати фолієвої кислоти

Дефіцит фолієвої кислоти може підвищити токсичність метотрексату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, стоматит, алопеція та збільшення активності печінкових ферментів).

Перед прийомом лікарських засобів, що містять фолієву кислоту, рекомендується перевіряти вміст вітаміну B₁₂, оскільки застосування фолатів може маскувати дефіцит вітаміну B₁₂, особливо в осіб віком понад 50 років.

Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи

Стан пацієнтів, які приймають метотрексат, слід ретельно контролювати з метою негайного виявлення токсичних ефектів.

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, аналіз на виявлення гепатиту (А, В, С) а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки і функціональні ниркові тести. При наявності клінічних показань призначати дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту. У разі підозри на

захворювання легень (наприклад, інтерстиціальна пневмонія) слід проводити перевірку функції легень, особливо у разі наявності результатів попередньо проведених аналізів.

Залежно від дозування або застосованого протоколу терапії, необхідно проводити регулярні перевірки рівня метотрексату у сироватці крові, зокрема під час та після терапії високими дозами метотрексату (див. також розділ «Передозування»). Коригування дози метотрексату та проведення захисної терапії дає змогу значно знизити токсичність та потенційну смертність на фоні лікування метотрексатом. Пацієнти, які страждають на плевральний випіт, асцит, дегідратацію, зниження рН сечі, обструкцію шлунково-кишкового тракту, яким проводилась попередня терапія цисплатином, або пацієнти з порушенням функції нирок мають підвищений ризик збільшення або повільного зниження рівнів метотрексату у сироватці крові. Стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати.

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

При введенні метотрексату в дозі понад 100 мг/м² ППТ слід проводити захисну терапію кальцію фолінатом. Залежно від дози метотрексату та тривалості інфузії слід застосовувати різні дози кальцію фолінату для захисту нормальних клітин від токсичної дії метотрексату.

Належну захисну терапію кальцію фолінатом слід розпочинати протягом 42–48 годин після введення метотрексату. Отже, слід контролювати рівні метотрексату щонайменше через 24, 48 та 72 годин і, у разі необхідності продовжувати контролювати для визначення тривалості захисної терапії кальцію фолінатом.

Під час терапії метотрексатом необхідно проводити повний аналіз крові з диференціальним аналізом крові, включаючи підрахунок тромбоцитів і лейкоцитів (щодня або щотижня).

До початку комбінованої терапії, включаючи прийом метотрексату у високих дозах, кількість лейкоцитів та тромбоцитів повинна бути вище мінімальних значень, вказаних у відповідному протоколі лікування (лейкоцити: від 1000 до 1500/мкл, тромбоцити: від 50000 до 100000/мкл).

Максимальне зниження рівня циркулюючих лейкоцитів, гранулоцитів нейтрофілів та тромбоцитів зазвичай спостерігається через 5–13 днів після внутрішньовенного введення метотрексату (феномен рикошету відмічається через 14–28 днів). Іноді реєструють два максимальних зниження рівня лейкоцитів та гранулоцитів нейтрофілів, перше – через 4–7 днів, а друге – через 12–21 день з подальшим феноменом рикошету.

Регулярно слід проводити функціональні ниркові та печінкові проби, а також аналіз сечі.

Повідомляли 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.

Проби для визначення активності ферментів не дозволяють надійно прогнозувати морфологічні зміни внаслідок гепатотоксичного впливу, тобто навіть при нормальних рівнях трансаміназ, наявний фіброз можливо визначити лише за результатами гістологічного аналізу, або, рідше, наявний цироз печінки.

Слід контролювати рівні креатиніну, сечовини та електролітів, особливо при застосуванні метотрексату у високих дозах, на 2-й та 3-й день для виявлення будь-якого можливого порушення виведення метотрексату на ранній стадії.

Якщо є ознаки порушення функції нирок (наприклад виражені небажані ефекти попередньої терапії метотрексатом або непрохідність сечових шляхів), необхідно визначити кліренс креатиніну. Лікування метотрексатом у високих дозах слід проводити тільки, якщо рівні креатиніну знаходяться в межах норми.

Якщо рівні креатиніну збільшуються, дозу слід зменшити. У випадку підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові до рівня понад 2 мг/мл подальшу терапію із застосуванням метотрексату проводити не слід. 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.

Під час проведення інфузії метотрексату слід контролювати секрецію сечі та рН сечі. Для зниження ниркової токсичності та попередження розвитку ниркової недостатності при лікуванні високими дозами метотрексату слід внутрішньовенно вводити достатню кількість рідини та підлужувати сечу (рН сечі ≥ 7).

Щодня слід проводити обстеження ротової порожнини та горла для виявлення змін слизових оболонок.

Слід проводити ретельний контроль стану пацієнта у разі попередньої інтенсивної променевої терапії, погіршення загального стану, а також у підлітків або пацієнтів літнього віку.

Частіше слід перевіряти стан на початку лікування, при корекції дози або у разі підвищеного ризику збільшення рівня метотрексату (наприклад, дегідратація, порушення функції нирок, додаткові супутні лікарські засоби або збільшення кількості супутніх лікарських засобів, таких як нестероїдні протизапальні засоби).

Застосування дітям

При застосуванні метотрексату дітям та підліткам слід дотримуватись обережності та використовувати відповідні спеціально розроблені для дітей протоколи лікування. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом тяжка нейротоксичність може спостерігатись після лікування помірно високими дозами (1 г/м² ППТ) метотрексату. Він часто розглядається як генералізований або осередковий епілептичний напад. У

симптоматичних хворих при діагностичній візуалізації зазвичай спостерігалась лейкоенцефалопатія та/або мікроангіопатична кальцифікація.

Застосування пацієнтам літнього віку

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

Репродуктивна функція

Повідомлялося, що метотрексат може спричиняти олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час терапії та протягом нетривалого періоду після її припинення, що може призвести до порушення фертильності, спричиняючи порушення овогенезу та сперматогенезу під час лікування. Ці ефекти є оборотними після припинення терапії препаратом.

Тератогенність – репродуктивний ризик

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології у людей. Отже, лікар має попередити жінок репродуктивного віку про можливий вплив на репродуктивну функцію, викидні та вроджені вади розвитку плода (див. розділ «Побічні реакції»). Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом.

Застосування чоловікам

Метотрексат може проявляти генотоксичність. Тому чоловіки мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом. Оскільки метотрексат може призвести до серйозного та потенційно необоротного порушення сперматогенезу, чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розчини для інфузій з концентрацією метотрексату 0,1 мг/мл або 3 мг/мл, приготовані шляхом розведення Метотрексату «Ебеве» 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози, 10 % розчином глюкози, а також лактатним розчином Рінгера, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання у захищеному від світла місці при температурі 5 ± 3 °C або кімнатній температурі (20-25 °C).

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на флакон, тобто, по суті, є таким, що не містить натрію.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

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

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 (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід та виключити вагітність шляхом використання належних методів, таких як тест на вагітність. В період лікування тести на вагітність необхідно проводити за клінічної потреби (наприклад, після будь-якої перерви контрацепції). Жінок репродуктивного віку необхідно консультувати щодо попередження та планування вагітності. Пари повинні проконсультуватися з лікарем щодо серйозних ризиків для плода, якщо під час лікування настає вагітність.

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 пацієнта. Даних недостатньо для оцінки ризику виникнення вад розвитку чи викидня після впливу більш високих доз.

Як запобіжний захід, сексуально активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнерам 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 та протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність

Застосування метотрексату за неонкологічними показаннями в період вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). 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 плода.

В дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність метотрексату, особливо в першому триместрі. Було виявлено тератогенну дію метотрексату, повідомляли про летальний наслідок для плода, 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 викиднів, затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених вад розвитку.

- Спонтанні викидні були зареєстровані у 42,5% вагітних, які застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень), проти 22,5% у пацієток, 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 викиднів та вроджених вад розвитку. 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 плода. 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

Оскільки метотрексат екскретується у грудне молоко та може спричинити токсичний вплив на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, метотрексат протипоказаний в період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Якщо застосування препарату в період годування груддю є необхідним, годування груддю необхідно припинити перед початком терапії.

Репродуктивна функція

Метотрексат впливає на сперматогенез і оогенез і може знижувати фертильність. Повідомляли, що у людей 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 у високих дозах може бути генотоксичним (див. розділ «Особливості застосування»).

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. Метотрексат «Ебеве» чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування хворих на ревматоїдний артрит та псоріаз.

Лікування Метотрексатом «Ебеве» необхідно здійснювати під наглядом лікаря-ревматолога або дерматолога, а також терапевта. Препарат вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Дози для дорослих, хворих на ревматоїдний артрит

Рекомендована початкова доза – 7,5 мг метотрексату 1 раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Зазвичай терапевтичний ефект проявляється після 4–6 тижнів терапії. Якщо після 6–8 тижнів лікування ознак поліпшення, а також ознак токсичних ефектів немає, дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг на тиждень. Зазвичай оптимальна тижнева доза становить 7,5–15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу 25 мг на тиждень. Якщо після 8 тижнів лікування у максимальній дозі ефекту немає, метотрексат слід відмінити. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжувати у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі. Оптимальна тривалість терапії метотрексатом поки що не визначена, однак попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років у разі продовження підтримуючої терапії. Після припинення лікування метотрексатом симптоми хвороби можуть повертатися через 3–6 тижнів.

Дози для хворих на псоріаз і псоріатичний артрит.

Рекомендується пробне парентеральне введення 5–10 мг метотрексату за 1 тиждень до початку терапії з метою виявлення ідіосинкразійних небажаних ефектів. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг метотрексату 1 раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Дозу можна поступово збільшувати, однак не слід перевищувати максимальну тижневу дозу 30 мг метотрексату. Зазвичай терапевтичний ефект проявляється приблизно після 2–6 тижнів терапії. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжувати у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі.

Дозування для дітей віком до 16 років, які страждають на поліартритні форми ювенільного ідіопатичного артрити.

Рекомендована доза становить 10–15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У разі недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень.

При ювенільному ідіопатичному артриті препарат застосовувати тільки внутрішньом'язово, оскільки немає достатніх даних щодо підшкірного та внутрішньовенного застосування дітям.

Тривалість та спосіб застосування.

Метотрексат «Ебеве» у попередньо заповнених шприцах придатний для самовведення пацієнтом. У цьому випадку рекомендується проведення інструктажу з боку лікаря.

Покрокова інструкція для підшкірних ін'єкцій

-

-

Крок 1

- Вийняти вкладену упаковку, що містить попередньо заповнений шприц і упаковку з голкою.
- Відкрити упаковку зі шприцом, потягнувши за кутовий клапан. Вийняти попередньо заповнений шприц.
- Зніміть сірий гумовий ковпачок, покритий пластиком, зі шприца, не торкаючись отвору попередньо наповненого шприца (дивіться малюнок 1).



Малюнок 1

Крок 2

- Помістити шприц назад в упаковку. Жовтий розчин не зможе витікати.
- Перевірте етикетку пластикового футляра, який містить голку. Етикетка має бути непошкодженою (дивіться малюнок 2)



Малюнок 2

Крок 3

- Зніміть ковпачок пластикового футляра голки, повернувши його та потягнувши. Дивіться малюнок 3.1
- Обережно накрутіть голку разом із пластиковим футляром на шприц до упору. Дивіться малюнок 3.2



Крок 4

- Виберіть місце ін'єкції в області живота або стегон і протріть його тампоном, змоченим спиртом. Не торкайтеся цієї області перед ін'єкцією (див. малюнки 4.1 і 4.2).



Крок 5

- Зняти упаковку з голки. Відкласти цю упаковку.



- Не слід торкатися стерильної голки. Якщо це станеться, звернутися до лікаря або провізора щодо заміни голки. Стиснути шкіру двома пальцями, щоб утворилася шкірна складка, і ввести голку у складку майже вертикально.



Крок 6

- Ввести голку повністю у складку шкіри. Потім повільно штовхати поршень вниз і ввести всю рідину під шкіру.

Крок 7

- Обережно вийняти голку і промокнути місце ін'єкції тампоном. Не терти, оскільки це може викликати подразнення у місці ін'єкції.



Щоб уникнути будь-яких травм, слід утилізувати використані шприци, попередньо закривши використану голку.

Лікар вирішує питання щодо загальної тривалості лікування.

При переході від перорального до парентерального застосування може виникнути потреба у зниженні дози через різну біодоступність метотрексату після перорального застосування.

Можливим є додавання фолієвої кислоти згідно з поточними терапевтичними керівництвами.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок.

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

Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки.

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

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.

Рекомендації щодо застосування дітям наведено у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Післяреєстраційний досвід застосування метотрексату свідчить про те, що випадки передозування метотрексату відмічалися як після перорального, так і після внутрішньовенного, внутрішньом'язового або інтратекального введення. Також повідомлялося про випадки передозування при помилковому пероральному прийомі метотрексату щодня замість 1 разу на тиждень (у вигляді загальної дози або у вигляді декількох окремих доз).

Симптоми передозування. Після перорального або внутрішньовенного введення спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи. Симптомами є лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, 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 летальний наслідок для пацієнтів внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

У разі передозування після інтратекального введення зазвичай виникають симптоми з боку ЦНС, а саме головний біль, нудота та блювання, судоми або напади та гостра токсична енцефалопатія. В деяких випадках симптоми не спостерігались. В інших випадках передозування після інтратекального введення мало летальний наслідок; повідомлялось про мозкову грижу та збільшення тиску спинномозкової рідини, як і про гостру токсичну енцефалопатію.

Профілактика передозування. При введенні метотрексату в дозі понад 100 мг/м² ППТ, терапію необхідно супроводжувати введенням кальцію фоліанту.

Лікування при передозуванні. Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат. Він нейтралізує побічні токсичні ефекти метотрексату.

Лікування симптомів інтоксикації при прийомі метотрексату у низьких дозах (окрема доза < 100 мг/м² ППТ), що можна пояснити дефіцитом тетрагідрофолієвої кислоти.

Слід негайно ввести 6–12 мг кальцію фолінату внутрішньовенно або внутрішньом'язово з наступним введенням аналогічної кількості кальцію фолінату кілька разів (щонайменше 4 рази) з інтервалом 3–6 годин. Більш детальну інформацію про інтенсивну терапію кальцію фолінатом у разі сповільненого виведення метотрексату під час лікування метотрексатом у помірно високих та високих дозах див. у спеціальній літературі.

Чим довший інтервал часу між введенням метотрексату і кальцію фолінату, тим нижча ефективність кальцію фолінату. Для визначення оптимальної дози та тривалості введення кальцію фолінату слід контролювати сироваткові рівні метотрексату.

При значному передозуванні необхідна гідратація та підлужування сечі для попередження випадання в осад метотрексату та/або його метаболітів у ниркових канальцях. Якщо інтоксикація спричинена дуже повільним виведенням (звертати увагу на рівень метотрексату в сироватці крові!), наприклад, внаслідок гострої ниркової недостатності, слід провести гемодіаліз та/або гемоперфузію. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу з використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»). Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату.

Випадкове передозування при інтратекальному введенні може вимагати вжиття інтенсивних системних заходів: системне, неінтратекальне! введення кальцію фолінату у високих дозах, лужний діурез і швидкий дренаж спинномозкової рідини та вентрикулолюмбальна перфузія.

Побічні реакції.

Частота і тяжкість побічних реакцій, як правило, залежать від дози, способу застосування та

тривалості лікування метотрексатом. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низькій дозі і на будь-якому етапі терапії, необхідний регулярний і частий контроль з боку лікаря. Більшість побічних реакцій є оборотними при їх виявленні на ранній стадії. Однак деякі з тяжких побічних реакцій, названих нижче, можуть в дуже рідкісних випадках призвести до раптового летального наслідку.

При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу, якщо це необхідно, залежно від тяжкості та інтенсивності, або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю, за умов ретельної оцінки необхідності терапії та підвищеної пильності щодо можливого рецидиву токсичного впливу.

Міелосупресія і запалення слизової оболонки, як правило, є дозолімітуючими токсичними ефектами. Їх тяжкість залежить від дози, способу і тривалості застосування метотрексату. Запалення слизової оболонки виникає приблизно через 3-7 днів після застосування метотрексату, лейкопенія і тромбоцитопенія виникає через 5-13 днів після застосування метотрексату. Міелосупресія і запалення слизової оболонки зазвичай минають протягом 14 днів у пацієнтів з непорушеними механізмами виведення.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як тромбоцитопенія, лейкопенія, стоматит, біль у животі, анорексія, нудота і блювання, запалення та виразки слизової оболонки порожнини рота та горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну, зниження кліренсу креатиніну, втоми та нездужання. Виразки слизової оболонки порожнини рота зазвичай є першими клінічними ознаками токсичності.

Значення частоти визначені з використанням таких умов: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Інфекції та інвазії: часто – оперізуючий лишай; нечасто – опортуністичні інфекції, які можуть бути летальними; рідко – сепсис (включаючи летальні наслідки); дуже рідко – нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, гепатит, спричинений вірусом простого герпесу, розсіяне ураження вірусом простого герпесу, цитомегаловірусні інфекції (включаючи пневмонію), пневмонія, спричинена вірусом *pneumocystis jirovecii*. Частота невідома: пневмонія, реактивація гепатиту В, загострення гепатиту С.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): нечасто – злоякісні новоутворення; дуже рідко – синдром лізису пухлини.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: дуже часто – лейкопенія, тромбоцитопенія; часто – анемія, панцитопенія, міелосупресія, агранулоцитоз; рідко – мегалобластна анемія; дуже рідко – апластична анемія, еозинфілія, нейтропенія, лімфаденопатія (частково оборотна) та лімфопроліферативні розлади (частково оборотні).

З боку імунної системи: нечасто – алергічні реакції, анафілактичний шок, пропасниця, імуносупресія; дуже рідко – гіпогамаглобулінемія.

Порушення обміну речовин і харчування: нечасто – цукровий діабет.

Психічні розлади: нечасто – депресія; рідко – коливання настрою, минуці розлади чутливості.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення; часто – втома, сонливість, парестезії; нечасто – судоми, енцефалопатія/лейкоенцефалопатія (у разі парентерального застосування), геміпарез, сплутаність свідомості; рідко – парез, розлади мовлення, включаючи дизартрію і афазію, мієлопатія (після люмбального застосування); дуже рідко – незвичайне краніальне сенсорне сприйняття, міастенія, біль у кінцівках, порушення смаку, гострий асептичний менінгіт з менінгізмом; частота невідома – нейротоксичність, арахноїдит, параплегія, ступор, атаксія, деменція, збільшення тиску спинномозкової рідини після інтратекального введення.

Внутрішньовенне введення метотрексату також може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіт; рідко – порушення зору (затуманення зору, помутніння зору), важка дизопія невідомої етіології; дуже рідко – періорбітальний набряк, блефарит, слезотеча і світлобоязнь, мінуща сліпота, втрата зору.

З боку серця: дуже рідко – перекардит, ексудативний перикардит, тампонада порожнини перикарда, перикардит.

З боку судинної системи: нечасто – васкуліт, алергічний васкуліт; рідко – артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз вен сітківки і легеневої емболію).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння: дуже часто – кашель, часто – легеневі ускладнення на основі інтерстиціального пневмоніту, альвеоліту, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – легеневий фіброз, плеврит, рідко – фарингіт, зупинка дихання, легенева емболія; дуже рідко – хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, астмоподібні реакції з кашлем, задишкою та патологічним результатом тесту легеневої функції, пневмоцистна пневмонія; частота невідома – біль у грудях, гіпоксія, легенева альвеолярна кровотеча (повідомляється при застосуванні метотрексату за ревматичними та пов'язаними показаннями).

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – стоматит, біль у животі, анорексія, нудота, блювання, діарея (особливо протягом перших 24–48 годин після введення метотрексату); нечасто – шлунково-кишкові виразки і кровотечі, панкреатит; рідко – ентерит, гінгівіт, мелена; дуже рідко – криваве блювання; частота невідома – неінфекційний перитоніт, токсичний мегаколон, перфорація товстої кишки, глосит.

З боку жовчовивідних шляхів: дуже часто – збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ (GPT), АСТ (GOT)), лужної фосфатази та білірубіну; нечасто – гепатотоксичність, жирові перетворення печінки, хронічний фіброз печінки і цироз печінки, зниження сироваткового альбуміну; рідко – гострий гепатит; дуже рідко – поновлення хронічного гепатиту, гострий некроз печінки, гостре захворювання печінки, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної жирової клітковини: дуже часто – алопеція, часто – екзантема, еритема, свербіж, виразки на шкірі; нечасто – тяжкі токсичні прояви: герпетичний шкірний висип, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром

Лайєлла), кропив'янка, посилення пігментації шкіри, нодульоз, болісні ерозії псоріазу, порушення загоєння ран, реакції світлочутливості; рідко – акне, виразки шкіри, синці, еритема, болісні ерозії псоріазу, посилення пігментації нігтів, оніхолісис, збільшення ревматичних вузлів; дуже рідко – фурункульоз, телеангієктазія, гостра паранісія; частота невідома – шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), дерматит.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: нечасто – артралгія/міалгія, остеопороз; рідко – перелом у зв'язку з напруженням; частота невідома – остеонекроз щелепи (вторинний до лімфопроліферативних розладів), м'язові спазми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже часто – зниження кліренсу креатиніну; нечасто – тяжка нефропатія, ниркова недостатність, цистит з виразкою, порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія; рідко – гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, азотемія; дуже рідко – гематурія, протеїнурія.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани: нечасто – вроджені вади плода; рідко – аборт; дуже рідко – летальний наслідок для плода.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – вагінальні виразки та запалення; рідко – минуща олігоспермія; дуже рідко – порушення овогенезу/ сперматогенезу, імпотенція, безпліддя, втрата лібідо, виділення з піхви, порушення менструального циклу, розлади циклу, гінекомастія; частота невідома – еректильна дисфункція.

Загальні порушення та зміни в місці введення: дуже часто – виснаження, нездужання; нечасто – пірексія, при внутрішньом'язовому введенні метотрексату можливі місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або ушкодження (формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці введення; дуже рідко – озноб.

Побічні реакції при інтратекальному застосуванні метотрексату

Токсичність для ЦНС, можлива після інтратекального застосування метотрексату, може проявлятися по-різному:

- гострий хімічний арахноїдит (запалення павутинної оболонки), який проявляється через головний біль, дорсалгію, ригідність потиличних м'язів і пропасницю;
- підгостра мієлопатія, що характеризується, наприклад, парапарезом/параплегією (за участю одного або декількох корінців спинного нерва);
- хронічна лейкоенцефалопатія, яка проявляється через сплутаність свідомості, дратівливість, сонливість, атаксію, деменцію, судоми і кому. Це отруєння ЦНС може прогресувати далі і призвести до летального наслідку.

Існують підтвердження того, що супутнє черепне опромінення та інтратекальне застосування метотрексату збільшує частоту лейкоенцефалопатії. Після інтратекального введення метотрексату слід ретельно перевіряти пацієнта щодо можливих ознак нейротоксичності (подразнення мозкових оболонок, мінущий або постійний параліч, енцефалопатія).

Інтратекальне і внутрішньовенне введення метотрексату також може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

Були повідомлення про пацієнтів з перивентрикулярною лімфомою ЦНС, у яких виникала мозкова грижа після інтратекального застосування метотрексату.

Побічні реакції при внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату

При внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату можливі місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або ушкодження (формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці введення.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності не проводили, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 0,75 мл (7,5 мг), по 1 мл (10 мг), по 1,5 мл (15 мг), по 2 мл (20 мг) у попередньо заповненому шприці. По 1 або по 5 попередньо заповнених шприців у картонній коробці разом зі стерильною ін'єкційною голкою та серветками.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

(відповідальний за випуск серій)

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

або

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ «ЕБЕВЕ»

(METHOTREXAT «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 мл розчину містить 10 мг метотрексату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти та 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 швидкість проліферації злоякісних тканин швидша за норму, метотрексат може порушувати їх розвиток, не завдаючи необоротної шкоди здоровим тканинам.

Механізм дії метотрексату при ревматоїдному артриті остаточно не встановлений, можливо, він впливає на імунні функції.

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

Фармакокінетика.

Приблизно 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 у низьких дозах в цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату. Термінальний період напіввиведення метотрексату варіює у широких межах (3-17 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 більшим.

Приблизно 10 % 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 виводяться 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Метотрексат «Ебеве», розчин для ін'єкцій 10 мг/мл застосовується для лікування дорослих, та дітей віком від 3 років.

Лікарський засіб Метотрексат «Ебеве» у низьких (разова доза < 100 мг/м² поверхні тіла [ППТ]) та середньо-високих дозах (разова доза 100–1000 мг/м² [ППТ]) призначений для лікування таких онкологічних захворювань:

злаякісні трофобластичні пухлини (доброякісна гестаційна трофобластична хвороба, хоріокарцинома):

- як монокіміотерапія для жінок групи низького ризику;
- в комбінації з іншими цитостатичними засобами для жінок групи високого ризику;

рак молочної залози:

- в комбінації з іншими цитостатичними засобами для ад'ювантної терапії після резекції пухлини або мастектомії та для паліативного лікування на пізній стадії;

рак голови та шиї:

- для паліативної монотерапії на стадії метастазування або у разі рецидиву;

неходжкінська лімфома:

- для лікування неходжкінської лімфоми проміжного або високого ступеня злоякісності в комбінації з іншими цитостатичними засобами;

гострий лімфобластний лейкоз:

- в рамках комплексних протоколів терапії в комбінації з іншими цитостатичними засобами, для підтримуючої терапії в період становлення ремісії і для профілактики та терапії карциноматозного менінгіту.

Лікарський засіб Метотрексат «Ебеве» у високих дозах (разова доза >1000 мг/м² ППТ) призначений для лікування таких онкологічних захворювань:

- неходжкінська лімфома, яка переважно локалізується в ділянці центральної нервової системи, до променевої терапії;
- гострий лімфобластний лейкоз;

- профілактика та терапія карциноматозного менінгіту.

Також Метотрексат «Ебеве», розчин для ін'єкцій 10 мг/мл показаний при наступних захворюваннях:

- Лікування ревматоїдного артриту.
- Лікування псоріазу, особливо поширеного псоріазу, поширеного пустульозного псоріазу, псоріатичного артриту або псоріатичних уражень нігтів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або ВІЛ).
- Стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту.
- Захворювання печінки внаслідок хронічного зловживання алкоголем або інші хронічні захворювання печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Печінкова недостатність (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв, див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Наявні порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).
- Імунодефіцит.
- Зловживання алкоголем.
- Порушення з боку системи крові в анамнезі.
- Період вагітності, якщо немає життєво важливого показання, або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Особливі заходи безпеки.

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поводження з цитотоксичними речовинами. Необхідно вживати заходів (користуватися захисними рукавичками та окулярами) для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку слід негайно промити великою кількістю води. Для усунення тимчасового відчуття печіння можна користуватися пом'якшувальним кремом для рук. При наявності загрози абсорбції великої кількості метотрексату, незалежно від шляху абсорбції, необхідне лікування із застосуванням лейковорину. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з

препаратом.

Залишки препарату і всі інструменти та матеріали, які використовувалися для приготування розчину для інфузій і введення препарату, необхідно знищувати згідно з затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

У разі амбулаторного застосування не слід виливати залишки препарату в каналізацію або викидати їх з іншими відходами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування *окису азоту («звеселяючого газу»)* може посилювати вплив метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти, наслідком чого є тяжке та непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку, стоматит та нейротоксичність при інтратекальному введенні. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію; одночасного застосування метотрексату слід уникати.

L-аспарагіназа має антагоністичний вплив на метотрексат при їх супутньому введенні.

Хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП) та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) не слід застосовувати до та під час лікування метотрексатом у високих дозах. Супутнє застосування певних НПЗЗ та метотрексату у високих дозах призводило до підвищених та стійких рівнів метотрексату в сироватці крові, що іноді призводило до летальних наслідків у результаті тяжкої гематологічної (пригнічення кісткового мозку та апластична анемія) та шлунково-кишкової токсичності.

За результатами досліджень, НПЗЗ, у т.ч. саліцилова кислота, демонструють зниження каналцевої секреції метотрексату та можливе збільшення токсичності внаслідок підвищення рівня метотрексату. Таким чином, НПЗЗ та метотрексат в низьких дозах слід застосовувати з обережністю. При наявності таких факторів ризику, як порушення функції нирок (навіть у випадках граничних значень), супутнє застосування НПЗЗ не рекомендується.

Підвищену токсичність метотрексату не вивчали, при одночасному застосуванні з ХМАРП (наприклад солями золота, пеніциламін, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином), тому не слід виключати виникнення токсичних ефектів.

Інгібітори протонної помпи. При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонної помпи (наприклад, омепразолу, пантопразолу або лансопразолу) можливе зниження або затримка ниркового кліренсу метотрексату і відповідно до непрямого підвищення концентрації препарату у плазмі. Слід за можливості уникати одночасного застосування інгібіторів протонної помпи з метотрексатом у високих дозах. Ці препарати слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю.

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання *алкоголю* або супутнього приймання інших *гепатотоксичних препаратів*, наприклад азатіоприну, лефлуноміду, ретиноїдів та сульфасалазину. За станом пацієнтів, які приймають інші гепатотоксичні препарати, слід ретельно спостерігати. Під час лікування метотрексатом вживання алкоголю слід уникати.

Через витіснення метотрексату зі зв'язків з альбуміном сироватки крові такі лікарські засоби, як *похідні амідопірину, параамінобензойна кислота, барбітурати, доксорубіцин*,

протизапідні засоби для перорального застосування, фенілбутазон, фенітоїн, пробенецид, саліцилати, сульфонаміди, тетрацикліни, транквілізатори, сульфонілсечовини, пеніциліни, пристинаміцин та хлорамфенікол, можуть підвищувати біодоступність метотрексату (опосередковане збільшення дози), внаслідок чого підвищується токсичність метотрексату. Тому ретельний контроль за пацієнтами також необхідний при супутньому застосуванні цих засобів з метотрексатом.

Такі лікарські засоби, як *параамінобензойна кислота, НПЗЗ, пробенецид, саліцилати, сульфонаміди* та інші *слабкі органічні кислоти*, можуть спричинювати зниження каналцевої секреції із подальшим підвищенням токсичності метотрексату, особливо у низьких дозах. Тому ретельний контроль за пацієнтами також необхідний при супутньому застосуванні цих засобів з метотрексатом.

Пеніциліни та сульфонаміди у поодиноких випадках можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату, внаслідок чого може підвищуватись його концентрація у сироватці крові та посилюватись токсична дія на систему кровотворення і шлунково-кишковий тракт.

Ципрофлоксацин також знижує каналцеву секрецію у нирках, тому застосовувати метотрексат з цим антибіотиком потрібно під ретельним наглядом.

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.

Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок. При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на кістковий мозок (наприклад, похідні амінопіридину, хлорамфенікол, фенітоїн, піриметамін, сульфаніламід, триметоприм/сульфаметаксозол, цитостатики), слід враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень (у поодиноких випадках – гострої панцитопенії).

Препарати, які спричиняють дефіцит фолатів. При супутній терапії препаратами, які спричиняють дефіцит фолатів (наприклад, сульфонамідами, триметопримом/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватися. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з наявним дефіцитом фолієвої кислоти в організмі. І навпаки, супутній прийом фолієвої кислоти, а також вітамінних препаратів, що містять фолієву кислоту або її похідні, може знижувати ефективність терапії метотрексатом.

Хоча при комбінованому застосуванні з *сульфасалазином* дія метотрексату може потенціюватися внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів), однак під час декількох клінічних досліджень такі ефекти спостерігалися лише у поодиноких випадках.

Метотрексат може знижувати кліренс *теофіліну*. Отже, слід перевіряти рівні теофіліну під час супутнього застосування метотрексату.

Напої, які містять кофеїн і теофілін. Під час лікування метотрексатом необхідно уникати надмірного вживання напоїв, які містять кофеїн (кави, солодких напоїв, які містять кофеїн, чорного чаю) та теофілін, оскільки ефективність метотрексату може знижуватися внаслідок взаємодії між метотрексатом та метилксантинами в аденозинових рецепторах.

Одночасне застосування метотрексату та *лефлуноміду* може збільшити ризик панцитопенії.

Супутнє застосування метотрексату та *меркаптопурину* може призвести до підвищення рівнів меркаптопурину в плазмі крові. Отже, таке супутнє застосування може потребувати корекції дозування.

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

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

При одночасному введенні *концентрату еритроцитів* потрібний спеціальний нагляд за пацієнтом. У пацієнтів, яким проводиться переливання крові після інфузій метотрексату протягом 24 годин, може відзначатися підвищена токсичність через тривалі високі концентрації метотрексату у сироватці крові.

У поодиноких випадках *кортикостероїди* зумовлювали дисемінований оперізуючий лишай у пацієнтів з оперізуючим лишаєм або постгерпетичну невралгію при одночасному застосуванні метотрексату.

Високі дози кальцію фолінату можуть негативно впливати на ефективність інтратекально введеного метотрексату.

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

Піриметамін або *ко-тримоксазол* у поєднанні з метотрексатом можуть спричинити панцитопенію, імовірно, через додаткове інгібування редуктази дигідрофолієвої кислоти під дією цих речовин і метотрексату.

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі зловживання *алкоголем* або супутнього приймання інших гепатотоксичних препаратів.

Застосування додаткових гематотоксичних лікарських засобів підвищує ймовірність тяжких гематотоксичних побічних реакцій на метотрексат. Одночасне застосування метамізолу та метотрексату може посилити гематотоксичну дію метотрексату, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому слід уникати одночасного застосування цих препаратів.

Необхідно брати до уваги фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом і протисудомними засобами (знижується концентрація метотрексату в крові) та 5-фторурацилом (збільшується період напіввиведення 5-фторурацилу).

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

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

Зниження рівня *фенітоїну* у плазмі крові спостерігалось у пацієнтів з гострим лімфобластним

лейкозом під час індукційної терапії, яка, на додаток до преднізону, вінкристину і 6-меркаптопурину, також включала метотрексат у високій дозі з кальцію фолінатом як захисну терапію.

Введення *прокарбазину* під час терапії метотрексатом у високих дозах збільшує ризик порушення функції нирок.

Супутня терапія *цитарабіном*, що вводиться внутрішньовенно, з метотрексатом, що вводиться інтратекально, може підвищити ризик тяжких неврологічних побічних ефектів, таких як головний біль, параліч, кома, і епізодів інсульту.

Підвищення нефротоксичності може спостерігатись при комбінації високих доз метотрексату з потенційно нефротоксичними препаратами (такими як цисплатин).

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати тестів (імунологічні процедури для оцінки імунної реакції). У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Метотрексат може підвищувати ефекти пероральних антикоагулянтів типу кумарину (аценокумаролу, фенпрокумону), що призводить до збільшення протромбінового часу внаслідок зменшення розпаду похідних кумарину.

Повідомлялося, що супутнє введення леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/продовження концентрації цього препарату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату і леветирацетаму потрібно ретельно контролювати у пацієнтів, які отримували супутню терапію цими двома препаратами.

Амоксицилін

Пеніциліни можуть зменшувати екскрецію метотрексату, що може призвести до потенційного підвищення токсичності.

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом має здійснюватися під наглядом досвідченого лікаря-онколога.

Під час терапії метотрексатом пацієнти мають перебувати під ретельним наглядом з метою своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів необхідно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих запобіжних заходів.

Припинення прийому метотрексату не завжди призводить до повної регресії небажаних ефектів.

Обов'язковою умовою лікування метотрексатом є визначення рівнів метотрексату у сироватці крові.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах організму («третій простір»), таких як асцит або плевральний випіт, тривалість періоду напіввиведення метотрексату з плазми крові збільшується.

Необхідне усунення плеврального випоту або асцити до початку терапії із застосуванням метотрексату. При наявності плеврального ексудату або асцити необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не слід призначати.

Кров та лімфатична система

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

При лікуванні пухлинних захворювань терапію метотрексатом слід продовжувати, тільки якщо потенційна користь переважає ризик тяжкої мієлосупресії. Першими ознаками цих небезпечних для життя ускладнень можуть бути: пропасниця, біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, грипоподібні симптоми, сильне виснаження, носові і шкірні кровотечі. Під час тривалої терапії у пацієнтів літнього віку спостерігалась мегалобластна анемія.

Метотрексат не слід застосовувати у разі наявності виразкової хвороби або виразкового коліту (див. розділ «Протипоказання»).

Після лікування лікарськими засобами з кумулятивною мієлотоксичністю або після застосування променевої терапії, що вплинуло на функціонування кісткового мозку, слід враховувати порушення роботи кісткового мозку, а саме підвищення чутливості кісткового мозку до терапії метотрексатом з посиленням пригнічення гемopoетичної системи. При проведенні довготривалої терапії із застосуванням метотрексату необхідне проведення *bioncii* кісткового мозку.

У разі гострого лімфобластного лейкозу метотрексат може спричинити біль у лівій верхній частині живота (запалення капсули селезінки внаслідок руйнування лейкозних клітин).

Функція печінки

Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, у період лікування препаратом не слід без явної необхідності призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значною мірою обмежити споживання алкоголю.

Метотрексат може спричинити гострий гепатит та хронічну, з можливим летальним наслідком, печінкову токсичність (фіброз, цироз), але зазвичай тільки після тривалого застосування. Часто спостерігається стійке підвищення рівнів печінкових ферментів, що зазвичай є тимчасовим та безсимптомним та не є попередньою ознакою подальшого захворювання печінки.

Метотрексат може спричинити реактивацію інфекції гепатиту В або її ускладнення, або загострення гепатиту С з летальним наслідком у деяких випадках. Деякі випадки реактивації гепатиту В спостерігалися після відміни метотрексату. Тому пацієнтам з гепатитом В або С в анамнезі слід проводити клінічні та лабораторні дослідження, щоб визначити доцільність 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.

Особлива обережність потрібна при проведенні терапії пацієнтам із інсулінозалежним цукровим діабетом, оскільки є повідомлення про окремі випадки розвитку цирозу печінки на

тілі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ.

Функція нирок

Через зниження екскреції метотрексату лікування пацієнтів з порушенням функції нирок слід проводити з підвищеною обережністю та в низьких дозах (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час лікування метотрексатом функціонування нирок може погіршуватися, що супроводжується збільшенням рівнів певних лабораторних показників (рівень креатиніну, сечовини та сечової кислоти в сироватці крові), що може призвести до гострої ниркової недостатності з олігурією/анурією. Це, ймовірно, обумовлено випаданням осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових канальцях.

Порушення, які призводять до зневоднення, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть потенціювати токсичну дію метотрексату за рахунок підвищеного рівня діючої речовини. У цих випадках слід провести підтримуючу терапію, а лікування метотрексатом потрібно припинити до зникнення симптомів.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Порушення, що є причиною зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищувати токсичний вплив метотрексату внаслідок збільшення його концентрації. У таких випадках подальше проведення терапії слід тимчасово перервати до усунення таких симптомів. Дуже важливо виявити пацієнтів із можливим збільшенням концентрації метотрексату протягом 48 годин після введення, оскільки в іншому випадку токсичний вплив метотрексату може бути незворотним. Діарея та виразковий стоматит можуть бути проявами токсичного впливу та вимагають тимчасового припинення подальшої терапії, у протилежному випадку можливий геморагічний ентерит та летальний наслідок через перфорацію стінки кишечника.

У випадку блювання з домішками крові, чорного кольору випорожнень або наявності у випорожненнях крові подальшу терапію слід скасувати.

Нервова система

Після внутрішньовенного введення метотрексату у пацієнтів, яким проводилась краніальна променева терапія, спостерігалась лейкоенцефалопатія.

Хронічна лейкоенцефалопатія також спостерігалась у пацієнтів, яким проводилось повторне лікування метотрексатом у високих дозах із застосуванням кальцію фолінату без попередньої краніальної променевої терапії.

Є дані, що комбіноване застосування краніального опромінення одночасно з інтратекальним введенням метотрексату підвищує частоту розвитку лейкоенцефалопатії (див. також розділ «Побічні реакції»).

Після інтратекального введення метотрексату слід спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак нейротоксичності (порушення нервової системи, наприклад менінгіт, транзиторний або постійний параліч або енцефалопатія).

Випадки тяжких неврологічних побічних ефектів від головного болю до паралічу, коми і

інсульту спостерігались у підлітків і молодих пацієнтів, які отримували метотрексат в поєднанні з *цитарабіном*.

Під час терапії метотрексатом в високих дозах спостерігався перехідний гострий неврологічний синдром, який може проявлятися, зокрема, через поведінкові аномалії, локальні сенсомоторні симптоми (включаючи тимчасову сліпоту) і аномальні рефлекси. Точна причина не встановлена.

Функція легень

Метотрексат слід застосовувати з великою обережністю при лікуванні пацієнтів з порушенням функції легень.

Легеневі ускладнення, плевральний випіт, альвеоліт або пневмоніт з такими симптомами, як сухий непродуктивний кашель, лихоманка, загальне нездужання, кашель, біль у грудях, задишка, гіпоксемія та виявлений на рентгенограмі грудної клітки інфільтрат або неспецифічна пневмонія, що виникають під час лікування метотрексатом, можуть свідчити про потенційно небезпечне та, можливо, летальне ураження. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, не завжди є повністю оборотними. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, такі, як пневмоніт, можуть починатися раптово та на будь-якому етапі терапії, не завжди минають повністю, та спостерігалися при застосуванні метотрексату усіма терапевтичними дозами (у тому числі низькою дозою, по 7,5 мг/тиждень). Крім того, на фоні прийому метотрексату повідомлялось про легеневу альвеолярну кровотечу при ревматологічних та подібних показаннях. Це явище також може бути пов'язане з васкулітом і іншими супутніми захворюваннями. Слід враховувати результати експрес-тестів при підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу для підтвердження діагнозу.

Токсичний вплив на шкіру.

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

Псоріатичні ураження можуть загострюватися після УФ-опромінення при супутній терапії метотрексатом. Під час терапії метотрексатом існує ризик виникнення променевого дерматиту і сонячних опіків (рецидив побічних ефектів променевої терапії).

Фотосенсибілізація

У деяких пацієнтів, які застосовували метотрексат, спостерігалася фотосенсибілізація, що проявлялася у вигляді реакції подібної до сонячного опіку (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати впливу інтенсивного сонячного світла або УФ-променів, якщо немає медичних показань. Пацієнти повинні використовувати належний захист від сонця, щоб запобігти впливу інтенсивного сонячного світла.

Дерматит та сонячні опіки, спричинені випромінюванням, можуть повторитися під час застосування метотрексату (так звані реакції пам'яті).

Псоріатичні ураження можуть посилюватися під дією УФ-випромінювання при одночасному застосуванні метотрексату.

Імунна система

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмодіозна пневмонія, що може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушень легеневих функцій слід приділяти увагу можливості наявності плазмодіозної пневмонії.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Особлива обережність необхідна при лікуванні метотрексатом пацієнтів з прогресуючими інфекціями. Метотрексат протипоказаний пацієнтам з синдромами імунодефіциту, які є очевидними або підтверджені результатами лабораторних тестів. Крім цього, з обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з інфекціями, що спричиняють вітряну віспу та оперізуючий лишай.

Новоутворення

У пацієнтів зі швидкозростаючими пухлинами метотрексат, як і інші цитостатичні лікарські засоби, може викликати синдром лізису пухлини. Проведення відповідної підтримуючої медикаментозної терапії може запобігти розвитку або зменшити прояви даних ускладнень.

Метотрексат може підвищувати ризик розвитку новоутворень (переважно лімфом). Злоякісні лімфоми можуть розвиватися і у пацієнтів, які одержують метотрексат у низьких дозах. У таких випадках препарат слід відмінити. Якщо спонтанної регресії лімфоми не спостерігається, слід призначити терапію цитотоксичними препаратами.

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

У разі проведення променевої терапії на фоні прийому метотрексату підвищується ризик некрозу м'яких тканин або кісток.

Препарати фолієвої кислоти

Дефіцит фолієвої кислоти може підвищити токсичність метотрексату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, стоматит, алопеція та збільшення активності печінкових ферментів).

Перед прийомом лікарських засобів, що містять фолієву кислоту, рекомендується перевіряти вміст вітаміну B₁₂, оскільки застосування фолатів може маскувати дефіцит вітаміну B₁₂, особливо в осіб віком понад 50 років.

Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи

Стан пацієнтів, які приймають метотрексат, слід ретельно контролювати з метою негайного виявлення токсичних ефектів.

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно проводити аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів, білірубину, альбуміну сироватки крові, аналіз на виявлення гепатиту (А, В, С) а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки і

функціональні ниркові тести. При наявності клінічних показань призначати дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту. У разі підозри на захворювання легень (наприклад, інтерстиціальна пневмонія) слід проводити перевірку функції легень, особливо у разі наявності результатів попередньо проведених аналізів.

Залежно від дозування або застосованого протоколу терапії, необхідно проводити регулярні перевірки рівня метотрексату у сироватці крові, зокрема під час та після терапії високими дозами метотрексату (див. також розділ «Передозування»). Коригування дози метотрексату та проведення захисної терапії дає змогу значно знизити токсичність та потенційну смертність на фоні лікування метотрексатом. Пацієнти, які страждають на плевральний випіт, асцит, дегідратацію, зниження рН сечі, обструкцію шлунково-кишкового тракту, яким проводилась попередня терапія цисплатином, або пацієнти з порушенням функції нирок мають підвищений ризик збільшення або повільного зниження рівнів метотрексату у сироватці крові. Стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати.

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

При введенні метотрексату в дозі понад 100 мг/м^2 ППТ слід проводити захисну терапію кальцію фолінатом. Залежно від дози метотрексату та тривалості інфузії слід застосовувати різні дози кальцію фолінату для захисту нормальних клітин від токсичної дії метотрексату.

Належну захисну терапію кальцію фолінатом слід розпочинати протягом 42–48 годин після введення метотрексату. Отже, слід контролювати рівні метотрексату щонайменше через 24, 48 та 72 годин і, у разі необхідності продовжувати контролювати для визначення тривалості захисної терапії кальцію фолінатом.

Під час терапії метотрексатом необхідно проводити повний аналіз крові з диференціальним аналізом крові, включаючи підрахунок тромбоцитів і лейкоцитів (щодня або щотижня).

До початку комбінованої терапії, включаючи прийом метотрексату у високих дозах, кількість лейкоцитів та тромбоцитів повинна бути вище мінімальних значень, вказаних у відповідному протоколі лікування (лейкоцити: від 1000 до 1500/мкл, тромбоцити: від 50000 до 100000/мкл).

Максимальне зниження рівня циркулюючих лейкоцитів, гранулоцитів нейтрофілів та тромбоцитів зазвичай спостерігається через 5–13 днів після внутрішньовенного введення метотрексату (феномен рикошету відмічається через 14–28 днів). Іноді реєструють два максимальних зниження рівня лейкоцитів та гранулоцитів нейтрофілів, перше – через 4–7 днів, а друге – через 12–21 день з подальшим феноменом рикошету.

Регулярно слід проводити функціональні ниркові та печінкові проби, а також аналіз сечі.

Повідомляли 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.

Проби для визначення активності ферментів не дозволяють надійно прогнозувати морфологічні зміни внаслідок гепатотоксичного впливу, тобто навіть при нормальних рівнях трансаміназ, наявний фіброз можливо визначити лише за результатами гістологічного аналізу, або, рідше, наявний цироз печінки.

Слід контролювати рівні креатиніну, сечовини та електролітів, особливо при застосуванні метотрексату у високих дозах, на 2-й та 3-й день для виявлення будь-якого можливого порушення виведення метотрексату на ранній стадії.

Якщо є ознаки порушення функції нирок (наприклад виражені небажані ефекти попередньої терапії метотрексатом або непрохідність сечових шляхів), необхідно визначити кліренс креатиніну. Лікування метотрексатом у високих дозах слід проводити тільки, якщо рівні креатиніну знаходяться в межах норми.

Якщо рівні креатиніну збільшуються, дозу слід зменшити. У випадку підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові до рівня понад 2 мг/мл подальшу терапію із застосуванням метотрексату проводити не слід. 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.

Під час проведення інфузії метотрексату слід контролювати секрецію сечі та рН сечі. Для зниження ниркової токсичності та попередження розвитку ниркової недостатності при лікуванні високими дозами метотрексату слід внутрішньовенно вводити достатню кількість рідини та підлужувати сечу (рН сечі ≥ 7).

Щодня слід проводити обстеження ротової порожнини та горла для виявлення змін слизових оболонок.

Слід проводити ретельний контроль стану пацієнта у разі попередньої інтенсивної променевої терапії, погіршення загального стану, а також у підлітків або пацієнтів літнього віку.

Частіше слід перевіряти стан на початку лікування, при корекції дози або у разі підвищеного ризику збільшення рівня метотрексату (наприклад, дегідратація, порушення функції нирок, додаткові супутні лікарські засоби або збільшення кількості супутніх лікарських засобів, таких як нестероїдні протизапальні засоби).

Застосування дітям

При застосуванні метотрексату дітям та підліткам слід дотримуватись обережності та використовувати відповідні спеціально розроблені для дітей протоколи лікування. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом тяжка нейротоксичність може спостерігатись після лікування помірно високими дозами (1 г/м² ППТ) метотрексату. Він часто розглядається як генералізований або осередковий епілептичний напад. У симптоматичних хворих при діагностичній візуалізації зазвичай спостерігалась лейкоенцефалопатія та/або мікроангіопатична кальцифікація.

Застосування пацієнтам літнього віку

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

Репродуктивна функція

Повідомлялося, що метотрексат може спричиняти олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час терапії та протягом нетривалого періоду після її припинення, що може призвести до порушення фертильності, спричиняючи порушення овогенезу та сперматогенезу під час лікування. Ці ефекти є оборотними після припинення терапії препаратом.

Тератогенність – репродуктивний ризик

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології у людей. Отже, лікар має попередити жінок репродуктивного віку про можливий вплив на репродуктивну функцію, викидні та вроджені вади розвитку плода (див. розділ «Побічні реакції»). Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом.

Застосування чоловікам

Метотрексат може проявляти генотоксичність. Тому чоловіки мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом. Оскільки метотрексат може призвести до серйозного та потенційно необоротного порушення сперматогенезу, чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розчини для інфузій з концентрацією метотрексату 0,1 мг/мл або 3 мг/мл, приготовані шляхом розведення Метотрексату «Ебеве» 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози, 10 % розчином глюкози, а також лактатним розчином Рінгера, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання у захищеному від світла місці при температурі 5 ± 3 °C або кімнатній температурі (20-25 °C).

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на флакон, тобто, по суті, є таким, що не містить натрію.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

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

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 (див. розділ «Особливості застосування»). Перед

початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід та виключити вагітність шляхом використання належних методів, таких як тест на вагітність. В період лікування тести на вагітність необхідно проводити за клінічної потреби (наприклад, після будь-якої перерви контрацепції). Жінок репродуктивного віку необхідно консультувати щодо попередження та планування вагітності. Пари повинні проконсультуватися з лікарем щодо серйозних ризиків для плода, якщо під час лікування настає вагітність.

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 пацієнта. Даних недостатньо для оцінки ризику виникнення вад розвитку чи викидня після впливу більш високих доз.

Як запобіжний захід, сексуально активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнерам 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 та протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність

Застосування метотрексату за неонкологічними показаннями в період вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). 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 плода.

В дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність метотрексату, особливо в першому триместрі. Було виявлено тератогенну дію метотрексату, повідомляли про летальний наслідок для плода, 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 викиднів, затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених вад розвитку.

- Спонтанні викидні були зареєстровані у 42,5% вагітних, які застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень), проти 22,5% у пацієток, 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 викиднів та вроджених вад розвитку. 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 плода. 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

Оскільки метотрексат екскретується у грудне молоко та може спричинити токсичний вплив на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, метотрексат протипоказаний в період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Якщо застосування препарату в період годування груддю є необхідним, годування груддю необхідно припинити перед початком терапії.

Репродуктивна функція

Метотрексат впливає на сперматогенез і оогенез і може знижувати фертильність. Повідомляли, що у людей 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 у високих дозах може бути генотоксичним (див. розділ «Особливості застосування»).

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. Метотрексат «Ебеве» чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Попередження

Дозу слід коригувати відповідно до площі поверхні тіла, якщо метотрексат застосовується для лікування пухлин. Після застосування неправильно розрахованих доз повідомлялось про випадки інтоксикації з летальним наслідком. Медичний персонал і пацієнти повинні бути повністю проінформовані про токсичні ефекти.

Доза метотрексату як частина поліхіміотерапії злоякісних пухлин або раку крові залежить від показання та визначається індивідуально після оцінки загального стану та показників крові. Дози, що використовуються в звичайному режимі лікування метотрексатом, в режимі лікування метотрексатом в низькій дозі (разова доза нижче 100 мг/м²) і високій дозі (разова доза понад 1000 мг/м²), залежать від відповідної схеми дозування.

Тому нижчезазначені дози слід розглядати лише як рекомендації. Поточні протоколи терапії будуть надані лікуючому терапевту на вимогу.

Стандартне лікування метотрексатом, кальціумфолінатний захист не потрібен:

15-20 мг/м² (в/в); двічі на тиждень; 30-50 мг/м² (в/в); один раз на тиждень; 15 мг/м²/добу (в/в, в/м); 5 днів. Курс повторити через 2-3 тижні.

Лікування метотрексатом в помірно високих дозах:

50-150 мг/м² (в/в ін'єкція); кальціумфолінатний захист не потрібен. Курс повторити через 2-3 тижні.

240 мг/м² (в/в інфузія протягом 24 год); потрібен кальціумфолінатний захист. Курс повторити через 4-7 днів.

0,5-1,0 г/м² (в/в інфузія протягом 36-42 год); потрібен кальціумфолінатний захист. Курс повторити через 2-3 тижні.

Лікування метотрексатом у високих дозах – потрібен кальціумфолінатний захист:

1-12 г/м² (в/в, 1-6 год). Курс повторити через 1-3 тижні.

Системне (внутрішньовенне та внутрішньом'язове) застосування метотрексату

Лікування метотрексатом у низькій (разова доза менше 100 мг/м² ППТ) та помірно високій дозі (разова доза становить 100-1000 мг/м² ППТ).

Злоякісні трофобластичні пухлини (доброякісні гестаційні трофобластичні пухлини, хоріокарцинома)

Пацієнти групи низького ризику: як монотерапія в дозі 0,4 мг/кг маси тіла (МТ) внутрішньом'язово з 1-го по 5-й день з відновленням терапії після 7-денної перерви або в дозі 0,25-1 мг/кг МТ внутрішньом'язово у 1, 3, 5 та 7 дні з відновленням терапії після 7-денної перерви. Упродовж 24 годин після проведення такої терапії слід розпочати терапію із застосуванням кальцію фолінату.

Пацієнти групи високого ризику: 300 мг/м² ППТ внутрішньовенно у складі комбінованої терапії.

Рак молочної залози: 40 мг/м² ППТ метотрексату внутрішньовенно у 1-й та 8-й дні в комбінації з циклофосфамідом та фторурацилом відповідно до схеми лікування ЦМФ (циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил).

Рак голови та шиї: доза метотрексату по 40-60 мг/м² ППТ внутрішньовенно один раз на тиждень як монотерапія.

Неходжкінська лімфома: разові дози метотрексату по 120 мг/м² ППТ у складі комбінованої терапії.

Гострий лімфобластний лейкоз: для підтримки ремісії в рамках комплексних протоколів терапії: разова доза від 20 до 40 мг/м² ППТ метотрексату.

Лікування метотрексатом у високих дозах (разова доза становить понад 1000 мг/м² ППТ):

Неходжкінська лімфома, яка переважно локалізується в ділянці центральної нервової системи (ЦНС). Для лікування неходжкінської лімфоми, яка переважно локалізується в ділянці

ЦНС, немає єдиної схеми терапії та дозування. У дослідженнях внутрішньовенне введення метотрексату в дозах щонайменше 1500–4000 мг/м² ППТ було ефективним у вигляді разової дози протягом декількох циклів як монотерапія або в комбінації з променевою терапією та/або введенням метотрексату інтратекально з іншими хіміотерапевтично активними лікарськими засобами.

Гострий лімфобластний лейкоз. Гострий лімфобластний лейкоз у дорослих: разові дози метотрексату по 1500 мг/м² ППТ у складі комбінованої терапії.

Гострий лімфобластний лейкоз у дітей та підлітків: звичайні разові дози знаходяться в діапазоні 1000–5000 мг/м² ППТ у складі комбінованої терапії.

Інтратекальне введення метотрексату

Інтратекальне введення метотрексату було ефективним для профілактики та лікування карциноматозного менінгіту або для лікування первинної церебральної лімфоми ЦНС.

При інтратекальному введенні метотрексат слід дозувати відповідно до віку, оскільки об'єм спинномозкової рідини (СМР) більш тісно корелює із залежним від віку об'ємом мозку, ніж із площею поверхні тіла.

Діти віком ≤ 3 місяці: 3 мг метотрексату інтратекально.

Діти віком 4 –11 місяців: 6 мг метотрексату інтратекально.

Діти віком 1 рік: 8 мг метотрексату інтратекально.

Діти віком 2 роки: 10 мг метотрексату інтратекально.

Діти віком 3–8 років: 12 мг метотрексату інтратекально.

Пацієнти віком від 8 років: від 12 мг до макс. 15 мг метотрексату інтратекально.

Час, частота та тривалість інтратекальних ін'єкцій метотрексату визначаються лікуючим лікарем з урахуванням протоколів спеціальної терапії та кожної конкретної ситуації.

Попередження: препарати, що містять метотрексат, та/або розчинники, які містять консерванти, не слід застосовувати інтратекально або у високих дозах!

Лікування пацієнтів із порушеннями функцій нирок.

Пацієнтам з порушенням функції нирок метотрексат слід застосовувати з обережністю. Дозу слід коригувати таким чином:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	% від стандартної дози
> 80	Повна доза
80	75
60	63
50	56
< 50	протипоказано

Дозування при аутоімунних захворюваннях

Важливе попередження щодо дозування ебетрексату (метотрексату):

Метотрексат для лікування ревматичних або шкірних захворювань застосовують лише 1 раз на тиждень. Помилка в дозуванні при застосуванні метотрексату може викликати серйозні побічні ефекти, включаючи летальний наслідок.

Метотрексат можуть призначати тільки лікарі, які мають досвід застосування хіміотерапевтичних лікарських засобів. Метотрексат вводять один раз на тиждень.

Рекомендується встановити конкретний день тижня як так званий «день ін'єкції».

Слід регулярно проходити огляд лікарем.

Дозування для хворих на ревматоїдний артрит

Для виявлення специфічних побічних ефектів за тиждень до початку терапії рекомендується парентеральне введення тест-دوزи.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, що вводиться 1 раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Залежно від індивідуального перебігу хвороби і стану пацієнта можна збільшувати дозу поступово на 2,5 мг на тиждень. Не слід перевищувати щотижневу дозу 25 мг. Дози більше 20 мг/тиждень можуть бути пов'язані зі значним збільшенням токсичності, пов'язаної з пригніченням кісткового мозку.

Відповідь на терапію можна очікувати приблизно через 4–8 тижнів.

Після досягнення бажаного результату лікування, дозу поступово зменшують до мінімальної можливої ефективної підтримуючої дози.

Дозування для дітей та підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА):

Рекомендована доза становить 10–15 мг/м² площі поверхні тіла на тиждень.

У важких випадках, щотижнева доза може бути вищою та становити до 20 мг/м² площі поверхні тіла на тиждень. При терапії такими високими дозами слід частіше проводити моніторинг стану пацієнта. Оскільки даних щодо внутрішньовенного застосування лікарського засобу дітям та підліткам недостатньо, цій групі пацієнтів рекомендується проводити підшкірні та внутрішньом'язові ін'єкції.

Пацієнтам з ЮІА слід завжди звертатися до лікаря-ревматолога, який спеціалізується на лікуванні дітей та підлітків.

Застосування дітям віком до 3 років не рекомендується, оскільки для цієї групи пацієнтів немає адекватних даних про ефективність та безпеку.

Дозування для хворих з важкими формами псоріазу та псоріатичного артрити

Рекомендується вводити тест-дозу 5–10 мг парентерально за тиждень до початку терапії та контролювати стан пацієнта для виявлення характерних побічних ефектів. Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, яку вводять один раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Дозу можна поступово збільшувати: зазвичай максимальна щотижнева доза – 25 мг метотрексату.

Дози, що перевищують 20 мг на тиждень, можуть призвести до значного збільшення токсичності, пов'язаної з пригніченням кісткового мозку.

Відповідь на терапію зазвичай можна очікувати приблизно через 2–6 тижнів.

Після досягнення бажаного результату лікування дозу поступово зменшують до мінімально можливої ефективної підтримуючої дози. Дозу за необхідності можна збільшувати, за умови що вона не перевищує максимальну рекомендовану дозу 25 мг на тиждень. У деяких виняткових випадках вища доза може бути клінічно виправдана, але не повинна перевищувати максимальну щотижневую дозу 30 мг метотрексату, інакше токсичність помітно зростає.

Лікування пацієнтів із порушеннями функцій печінки. Метотрексат «Ебеве» необхідно з обережністю, лише у разі крайньої необхідності, призначати пацієнтам зі значними порушеннями функцій печінки (наявними або в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат не можна застосовувати при рівні білірубіну > 85,5 мкмоль/л.

Лікування пацієнтів літнього віку (віком понад 65 років). Оскільки з віком погіршується функція печінки та нирок, а також знижуються резерви фолатів, може бути доцільним зниження доз для пацієнтів літнього віку.

Пацієнти, у яких наявний третій простір рідини в організмі (плевральний випіт, асцити). Оскільки у пацієнтів з наявним третім простором рідини в організмі період напіввиведення може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю, може виникнути потреба у зменшенні дози, а іноді – у припиненні введення метотрексату.

-

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньоартеріального, інтратекального та інтравентрикулярного застосування після розведення.

Лікарський засіб Метотрексат «Ебеве», концентрат для розчину для інфузій, 100 мг/мл, слід перед застосуванням розвести стандартними інфузійними розчинами відповідно до режиму терапії та часу інфузії. Концентрат розводять розчином глюкози або фізіологічним розчином. Як правило, вводять препарат концентрацією 1– 2 %.

Такі розчини метотрексату залишаються стабільними при температурі 25 °С (кімнатній температурі) протягом 24 годин незалежно від того, зберігається він в захищеному від світла місці чи ні. При більш тривалому часі інфузії слід замінити флакон для інфузії.

Препарати, що містять метотрексат, та/або розчинники, які містять консерванти, не слід вводити інтратекально у високих дозах!

Обов'язковою умовою лікування цим препаратом є визначення рівня метотрексату у сироватці крові.

Лікування метотрексатом в дозах від 100 мг/м² ППТ, які застосовують як окремі дози, слід проводити з подальшим введенням кальцію фолінату як препарату невідкладної допомоги.

Дози понад 100 мг/м² зазвичай вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії. Частина дози можна вводити внутрішньовенно в якості початкової болюсної ін'єкції.

Загальна тривалість терапії визначається лікарем.

Діти.

У дітей та підлітків метотрексат слід застосовувати з особливою обережністю та згідно з відповідними протоколами терапії.

Передозування.

Післяреєстраційний досвід застосування метотрексату свідчить про те, що випадки передозування метотрексату відмічалися як після перорального, так і після внутрішньовенного, внутрішньом'язового або інтратекального введення. Також повідомлялося про випадки передозування при помилковому пероральному прийомі метотрексату щодня замість 1 разу на тиждень (у вигляді загальної дози або у вигляді декількох окремих доз).

Симптоми передозування. Після перорального або внутрішньовенного введення спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи. Симптомами є лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, 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 летальний наслідок для пацієнтів внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

У разі передозування після інтратекального введення зазвичай виникають симптоми з боку ЦНС, а саме головний біль, нудота та блювання, судоми або напади та гостра токсична енцефалопатія. В деяких випадках симптоми не спостерігались. В інших випадках передозування після інтратекального введення мало летальний наслідок; повідомлялось про мозкову грижу та збільшення тиску спинномозкової рідини, як і про гостру токсичну енцефалопатію.

Профілактика передозування. При введенні метотрексату в дозі понад 100 мг/ м² ППТ, терапію необхідно супроводжувати введенням кальцію фоліанту.

Лікування при передозуванні. Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат. Він нейтралізує побічні токсичні ефекти метотрексату.

Лікування симптомів інтоксикації при прийомі метотрексату у низьких дозах (окрема доза < 100 мг/м² ППТ), що можна пояснити дефіцитом тетрагідрофолієвої кислоти.

Слід негайно ввести 6–12 мг кальцію фолінату внутрішньовенно або внутрішньом'язово з наступним введенням аналогічної кількості кальцію фолінату кілька разів (щонайменше 4 рази) з інтервалом 3–6 годин. Більш детальну інформацію про інтенсивну терапію кальцію фолінатом у разі сповільненого виведення метотрексату під час лікування метотрексатом у помірно високих та високих дозах див. у спеціальній літературі.

Чим довший інтервал часу між введенням метотрексату і кальцію фолінату, тим нижча ефективність кальцію фолінату. Для визначення оптимальної дози та тривалості введення кальцію фолінату слід контролювати сироваткові рівні метотрексату.

При значному передозуванні необхідна гідратація та підлужування сечі для попередження випадання в осад метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Якщо інтоксикація спричинена дуже повільним виведенням (звертати увагу на рівень метотрексату в сироватці крові!), наприклад, внаслідок гострої ниркової недостатності, слід провести гемодіаліз та/або гемоперфузію. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу з використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»). Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату.

Випадкове передозування при інтратекальному введенні може вимагати вжиття інтенсивних системних заходів: системне, неінтратекальне! введення кальцію фолінату у високих дозах, лужний діурез і швидкий дренаж спинномозкової рідини та вентрикулоломбальна перфузія.

Побічні реакції.

Частота і тяжкість побічних реакцій, як правило, залежать від дози, способу застосування та тривалості лікування метотрексатом. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низькій дозі і на будь-якому етапі терапії, необхідний регулярний і частий контроль з боку лікаря. Більшість побічних реакцій є оборотними при їх виявленні на ранній стадії. Однак деякі з тяжких побічних реакцій, названих нижче, можуть в дуже рідкісних випадках призвести до раптового летального наслідку.

При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу, якщо це необхідно, залежно від тяжкості та інтенсивності, або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю, за умов ретельної оцінки необхідності терапії та підвищеної пильності щодо можливого рецидиву токсичного впливу.

Мієлосупресія і запалення слизової оболонки, як правило, є дозолімітуючими токсичними ефектами. Їх тяжкість залежить від дози, способу і тривалості застосування метотрексату. Запалення слизової оболонки виникає приблизно через 3-7 днів після застосування метотрексату, лейкопенія і тромбоцитопенія виникає через 5-13 днів після застосування метотрексату. Мієлосупресія і запалення слизової оболонки зазвичай минають протягом 14 днів у пацієнтів з непорушеними механізмами виведення.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції, як тромбоцитопенія, лейкопенія, стоматит, біль у животі, анорексія, нудота і блювання, запалення та виразки слизової оболонки порожнини рота та горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну, зниження кліренсу креатиніну, втоми та нездужання. Виразки слизової оболонки порожнини рота зазвичай є першими клінічними ознаками токсичності.

Значення частоти визначені з використанням таких умов: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Інфекції та інвазії: часто – оперізуючий лишай; нечасто – опортуністичні інфекції, які можуть

бути летальними; рідко – сепсис (включаючи летальні наслідки); дуже рідко – нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, гепатит, спричинений вірусом простого герпесу, розсіяне ураження вірусом простого герпесу, цитомегаловірусні інфекції (включаючи пневмонію), пневмонія, спричинена вірусом *pneumocystis jirovecii*. Частота невідома: пневмонія, реактивація гепатиту В, загострення гепатиту С.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): нечасто – злоякісні новоутворення; дуже рідко – синдром лізису пухлини.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: дуже часто – лейкопенія, тромбоцитопенія; часто – анемія, панцитопенія, мієлосупресія, агранулоцитоз; рідко – мегалобластна анемія; дуже рідко – апластична анемія, еозинофілія, нейтропенія, лімфаденопатія (частково оборотна) та лімфопроліферативні розлади (частково оборотні).

З боку імунної системи: нечасто – алергічні реакції, анафілактичний шок, пропасниця, імуносупресія; дуже рідко – гіпогамаглобулінемія.

Порушення обміну речовин і харчування: нечасто – цукровий діабет.

Психічні розлади: нечасто – депресія; рідко – коливання настрою, минулі розлади чутливості.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення; часто – втома, сонливість, парестезії; нечасто – судоми, енцефалопатія/лейкоенцефалопатія (у разі парентерального застосування), геміпарез, сплутаність свідомості; рідко – парез, розлади мовлення, включаючи дизартрію і афазію, мієлопатія (після люмбального застосування); дуже рідко – незвичайне краніальне сенсорне сприйняття, міастенія, біль у кінцівках, порушення смаку, гострий асептичний менінгіт з менінгізмом; частота невідома – нейротоксичність, арахноїдит, параплегія, ступор, атаксія, деменція, збільшення тиску спинномозкової рідини після інтратекального введення.

Внутрішньовенне введення метотрексату також може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіт; рідко – порушення зору (затуманення зору, помутніння зору), важка дизопія невідомої етіології; дуже рідко – періорбітальний набряк, блефарит, слъзотеча і світлобоязнь, мінуща сліпота, втрата зору.

З боку серця: дуже рідко – перикардит, ексудативний перикардит, тампонада порожнини перикарда.

З боку судинної системи: нечасто – васкуліт, алергічний васкуліт; рідко – артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз вен сітківки і легеневої емболію).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння: дуже часто – кашель, часто – легеневі ускладнення на основі інтерстиціального пневмоніту, альвеоліту, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – легеневий фіброз, плеврит, рідко – фарингіт, зупинка дихання, легенева емболія; дуже рідко – хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, астмоподібні реакції з кашлем, задишкою та патологічним результатом тесту легеневої функції, пневмоцистна пневмонія; частота невідома – біль у грудях, гіпоксія, легенева альвеолярна кровотеча (повідомляється при застосуванні метотрексату за ревматичними та пов'язаними показаннями).

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – стоматит, біль у животі, анорексія, нудота, блювання, діарея (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату); нечасто – шлунково-кишкові виразки і кровотечі, панкреатит; рідко – ентерит, гінгівіт, мелена; дуже рідко – криваве блювання; частота невідома – неінфекційний перитоніт, токсичний мегаколон, перфорація товстої кишки, глосит.

З боку жовчовивідних шляхів: дуже часто – збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ (GPT), АСТ (GOT)), лужної фосфатази та білірубіну; нечасто – гепатотоксичність, жирові перетворення печінки, хронічний фіброз печінки і цироз печінки, зниження сироваткового альбуміну; рідко – гострий гепатит; дуже рідко – поновлення хронічного гепатиту, гострий некроз печінки, гостре захворювання печінки, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної жирової клітковини: дуже часто – алопеція, часто – екзантема, еритема, свербіж, виразки на шкірі; нечасто – тяжкі токсичні прояви: герпетичний шкірний висип, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), кропив'янка, посилення пігментації шкіри, нодульоз, болісні ерозії псоріазу, порушення загоєння ран, реакції світлочутливості; рідко – акне, виразки шкіри, синці, еритема, болісні ерозії псоріазу, посилення пігментації нігтів, оніхолісис, збільшення ревматичних вузлів; дуже рідко – фурункульоз, телеангієктазія, гостра параніхія; частота невідома – шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), дерматит.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: нечасто – артралгія/міалгія, остеопороз; рідко – перелом у зв'язку з напруженням; частота невідома – остеонекроз щелепи (вторинний відносно лімфопроліферативних розладів, м'язові спазми).

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже часто – зниження кліренсу креатиніну; нечасто – тяжка нефропатія, ниркова недостатність, цистит з виразкою, порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія; рідко – гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, азотемія; дуже рідко – гематурія, протеїнурія.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани: нечасто – вроджені вади плода; рідко – аборт; дуже рідко – летальний наслідок для плода.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – вагінальні виразки та запалення; рідко – минуща олігоспермія; дуже рідко – порушення овогенезу/ сперматогенезу, імпотенція, безпліддя, втрата лібідо, виділення з піхви, порушення менструального циклу, розлади циклу, гінекомастія; частота невідома – еректильна дисфункція.

Загальні порушення та зміни в місці введення: дуже часто – виснаження, нездужання; нечасто – пірексія, при внутрішньом'язовому введенні метотрексату можливі місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або ушкодження (формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці введення; дуже рідко – озноб.

Побічні реакції при інтратекальному застосуванні метотрексату

Токсичність для ЦНС, можлива після інтратекального застосування метотрексату, може проявлятися по-різному:

- гострий хімічний арахноїдит (запалення павутинної оболонки), який проявляється через головний біль, дорсалгію, ригідність потиличних м'язів і пропасницю;
- підгостра мієлопатія, що характеризується, наприклад, парапарезом/параплегією (за участю одного або декількох корінців спинного нерва);

- хронічна лейкоенцефалопатія, яка проявляється через сплутаність свідомості, дратівливість, сонливість, атаксію, деменцію, судоми і кому. Це отруєння ЦНС може прогресувати далі і призвести до летального наслідку.

Існують підтвердження того, що супутнє черепне опромінення та інтратекальне застосування метотрексату збільшує частоту лейкоенцефалопатії. Після інтратекального введення метотрексату слід ретельно перевіряти пацієнта щодо можливих ознак нейротоксичності (подразнення мозкових оболонок, мінущий або постійний параліч, енцефалопатія).

Інтратекальне і внутрішньовенне введення метотрексату також може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

Були повідомлення про пацієнтів з перивентрикулярною лімфомою ЦНС, у яких виникала мозкова грижа після інтратекального застосування метотрексату.

Побічні реакції при внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату

При внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату можливі місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або ушкодження (формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці введення.

Термін придатності.

В оригінальній упаковці – 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Відома несумісність із сильними оксидантами і кислотами. При змішуванні розчинів метотрексату з хлорпромазину гідрохлоридом, дроперидолом, ідарубіцином, метоклопраміду гідрохлоридом, гепарином, преднізолому натрію фосфатом і прометазину гідрохлоридом можливе випадання осаду або помутніння розчину.

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 мл (10 мг), по 5 мл (50 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

(відповідальний за випуск серій)

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

або

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія