

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА (METHOTREXATE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: метотрексат;

1 мл розчину містить метотрексату 25 мг;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію хлорид, натрію гідроксиду розчин, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий жовтий розчин, який практично не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після парентерального застосування метотрексат зазвичай повністю поглинається. Після внутрішньом'язової ін'єкції пік концентрації метотрексату в сироватці крові досягається через 30-60 хвилин.

Розподіл. Після внутрішньовенного застосування інтерстиціальний об'єм розподілу становить приблизно 0,18 л/кг (18 % маси тіла) і в стаціонарному стані – приблизно 0,4-0,8 л/кг (40-80 % маси тіла).

Метотрексат повільно проникає в інтерстиціальні рідини, такі як плевральний випіт і асцит, після чого стабілізація плазмової концентрації метотрексату досягається через 6 годин. Метотрексат конкурує з редукованими фолатами за активний транспорт через клітинні мембрани. При сироватковій концентрації більше 100 мкмоль пасивна дифузія стає найголовнішим шляхом, завдяки якому досягаються ефективні внутрішньоклітинні концентрації. У сироватці крові близько 50 % метотрексату зв'язано з протеїнами. Метотрексат не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр у терапевтичних концентраціях після перорального або парентерального застосування. Високі концентрації можуть бути досягнуті в цереброспінальній рідині у разі інтратекального застосування.

Біотрансформація. Після абсорбції метотрексат метаболізується у печінці та внутрішньоклітинно у поліглутаміновані форми, що можуть знову бути перетвореними на метотрексат за допомогою ферментів гідролаз. Ці поліглутамати діють як інгібітори дигідрофолатредуктази і тимідилатсинтетази. Незначні кількості поліглутаматів метотрексату можуть залишатися у тканинах протягом довших періодів часу. Утримання і тривалий ефект даних активних метаболітів розрізняються у різних клітин, тканин і пухлин. При звичайній дозі незначна кількість може метаболізуватися у печінці в 7-гідроксиметотрексат. Накопичення цього неактивного метаболіту може стати важливим при лікуванні високими дозами. Водна розчинність 7-гідроксиметотрексату від 3 до 5 разів нижча, ніж оригінальної молекули. Період напіввиведення метотрексату становить приблизно 3-10 годин у хворих, які лікувалися з приводу псоріазу, і при терапії новоутворень низькими дозами (менше 30 мг/м²). У пацієнтів, які отримують метотрексат у високих дозах, період напіввиведення становить 8-15 годин.

Екскреція. Елімінація відбувається, перш за все, шляхом екскреції нирками і залежить від дози і шляху застосування. При внутрішньовенному введенні 44-100 % застосованої дози виділяється у незмінену вигляді з сечею у межах 24 годин. 10 % або менше застосованої дози виділяється з жовчю. Підтверджена кишково-печінкова рециркуляція метотрексату. Ниркова екскреція відбувається шляхом клубочкової фільтрації і активної каналцевої екскреції. Нелінійна елімінація завдяки поглинанню при ренальній каналцевій реабсорбції спостерігалась у хворих на псоріаз при дозах 7,5-30 мг. Знижена функція нирок, як і супутній прийом лікарських засобів, що також підлягають каналцевій секреції (таких як слабкі органічні кислоти), можуть значно збільшити концентрацію метотрексату в сироватці крові. Відзначається кореляція між кліренсом метотрексату та кліренсом ендogenous креатиніну. Кліренс метотрексату істотно змінюється і, як правило, зменшується при високих дозах. Було показано, що уповільнення кліренсу є одним з найголовніших чинників, відповідальних за токсичність метотрексату. Токсичність метотрексату в нормальній тканині швидше залежна від тривалості експозиції, ніж від отриманої пікової концентрації. Якщо у пацієнта відзначається затримка елімінації внаслідок порушеної функції нирок, випоту у трансцелюлярну рідину або у зв'язку з іншою причиною, сироваткова концентрація метотрексату може залишатися високою протягом довшого періоду часу.

Ризик токсичності при застосуванні високих доз або при затримці елімінації зменшується при застосуванні кальцію фолінату протягом останньої фази елімінації метотрексату з плазми. Щодо розчинності метотрексату в нирках, то при лікуванні високими дозами ризик преципітації є вищим при pH < 7. Тому при застосуванні високих доз метотрексату гіпергідратація та олужнення сечі рекомендуються для запобігання нефротоксичності. Фармакокінетичний контроль за концентрацією метотрексату у сироватці крові може бути корисним у разі спостереження за хворими зі збільшеним ризиком токсичності метотрексату і

у разі потреби в корекції токсичних ефектів за допомогою прийому кальцію фолінату.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату, період вагітності (при застосуванні за неонкологічними показаннями) або годування груддю, незадовільний стан харчування, значні порушення функції печінки (рівень білірубину $> 85,5$ мкмоль/л), значні порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв), порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія), зловживання алкоголем, легенева токсичність, спричинена дією метотрексату, тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або СНІД), імунодефіцитний синдром (при застосуванні у пацієнтів з псоріазом або ревматоїдним артритом), стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту, вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Особливі заходи безпеки.

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поведження з цитотоксичними речовинами. Приготування розчину необхідно проводити в суворих асептичних умовах з використанням засобів індивідуального захисту (користуватися захисними рукавичками, маскою, захисними окулярами та захисним одягом) для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат все ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно слід промити великою кількістю води. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.

Приготування розчину метотрексату, як і приготування будь-якого цитостатичного медичного препарату, потрібно проводити у приміщенні з вертикальною вентиляцією. Введення препарату слід проводити в захисних рукавицях. При утилізації потрібно пам'ятати про цитотоксичний характер препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю поєднувати метотрексат з потенційно гепатотоксичними речовинами (такими як алкоголь, лефлуномід, азатіоприн, сульфасалазин, метамізол).

При комбінованій терапії метотрексатом і *лефлуномідом* частота розвитку панцитопенії і гепатотоксичних ефектів збільшується. Комбіноване лікування метотрексатом і *ретиноїдами*, наприклад ацитретином або етретином, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання *алкоголю*.

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

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

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

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

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

Слід з обережністю поєднувати високі дози метотрексату з потенційно *нефротоксичними препаратами* (такими як *цисплатин*).

При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на *кістковий мозок* (наприклад, *сульфонаміди*, *триметоприм/сульфаметоксазол*, *хлорамфенікол*, *піриметамін*), слід враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень.

При застосуванні у комбінації з іншими *цитостатичними препаратами* можлива фармакодинамічна взаємодія, що проявляється у підвищенні терапевтичної активності та

посиленні токсичності.

У пацієнтів, які проходять *променеву терапію*, можлива взаємодія з радіоактивними речовинами.

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

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

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

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

Метотрексат може знижувати кліренс *теофіліну*.

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

Метотрексат підвищує рівні *меркаптопуринів* у плазмі крові. Таким чином, при застосуванні такої комбінації може виникнути потреба у корекції дози.

Комбінацію метотрексату з імуномодуючими агентами слід застосовувати з обережністю, особливо при ортопедичній хірургії, коли підвищується сприйнятливість до інфекції.

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

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

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

Необхідно брати до уваги фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом і *флуклоксациліном, антиконвульсантами і 5-фторурацилом*.

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

Засоби для анестезії на основі закису азоту можуть посилювати вплив метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти, наслідком чого є непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку високого ступеня тяжкості, стоматит та, у разі інтратекального введення, тяжка непрогнозована нейротоксичність. Хоча цей ефект можна зменшити шляхом введення фолінату кальцію, слід уникати одночасного застосування закису азоту і метотрексату.

Холестирамін може посилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання у процес ентерогепатичної циркуляції.

При проведенні *променевої терапії* у період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м'яких тканин та кісток.

Особливості застосування.

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

Лікування псоріазу та ревматоїдних артритів слід проводити лише під наглядом дерматолога та ревматолога.

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

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

Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи

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

Під час лікування метотрексатом (протягом перших 2 тижнів – 1 раз на тиждень, протягом наступного місяця – кожні 2 тижні, потім, залежно від кількості лейкоцитів та стабільності стану пацієнта – принаймні 1 раз на місяць протягом наступних 6 місяців і не рідше, ніж кожні 3 місяці надалі; при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень) слід проводити такі дослідження: обстеження рота і горла для виявлення змін слизових оболонок; загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості лейкоцитів; визначення кількості тромбоцитів та гематокриту; аналіз сечі та дослідження ниркової функції; визначення активності ферментів печінки; рекомендується рентгенографічне обстеження органів грудної клітки.

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

Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричиняти пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів чи тромбоцитів лікування метотрексатом слід негайно припинити і призначити симптоматичну підтримуючу терапію. У разі виникнення тяжкої лейкопенії під час лікування метотрексатом можливий розвиток інфекційних захворювань. У таких випадках слід припинити терапію і провести симптоматичне антибактеріальне лікування. У випадку тяжкого ураження кісткового мозку може бути потрібним переливання крові або тромбоцитарної маси. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти лікаря про будь-які ознаки і симптоми, що свідчать про розвиток інфекції. При супутній терапії гематотоксичними препаратами (наприклад, лефлуномідом) необхідно ретельно стежити за кількістю лейкоцитів і тромбоцитів у крові.

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

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

При застосуванні метотрексату за *онкологічними показаннями* особливу увагу необхідно приділяти виявленню ознак ушкодження печінки. Стійке погіршення показників функції печінки безпосередньо перед застосуванням препарату та/або зниження рівня альбуміну в сироватці крові можуть вказувати на тяжку гепатотоксичність і вимагають обстеження. Лікування метотрексатом не слід розпочинати або необхідно призупиняти у разі будь-яких відхилень результатів функціональних печінкових тестів або біопсії печінки. Зазвичай показники нормалізуються протягом 2 тижнів, після чого лікування за рішенням лікаря може бути продовжено. Ознаки фіброзу або цирозу печінки вимагають припинення терапії. Взаємозв'язок між відхиленнями показників функції печінки та фіброзом або цирозом печінки не встановлений. Необхідні подальші дослідження для визначення того, чи є серійні біохімічні тести печінки або тести на визначення вмісту пропептиду колагену III типу достатніми для своєчасного виявлення гепатотоксичного впливу. Подібні оцінки повинні бути диференційованими, з урахуванням відсутності або наявності факторів ризику у пацієнта, таких, наприклад, як зловживання у минулому алкоголем, стійке підвищення вмісту печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, наявність спадкових захворювань печінки у членів сім'ї, цукровий діабет, ожиріння та попереднє лікування гепатотоксичними лікарськими засобами або контакт із гепатотоксичними хімікатами, або тривала терапія із застосуванням метотрексату, або отримання сукупною дозою 1,5 г та більше. При стійкому збільшенні активності печінкових ферментів слід розглянути доцільність зменшення дози або скасування подальшої терапії. 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.

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

або значною мірою обмежити споживання алкоголю. Особливо ретельно контролювати рівні печінкових ферментів потрібно у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлуномідом).

При застосуванні метотрексату за *неонкологічними показаннями* лікування не слід розпочинати або його необхідно призупинити у разі стійких чи значних відхилень у результатах функціональних проб печінки, інших неінвазивних методів дослідження фіброзу печінки або результатах біопсії печінки. Повідомлялось про тимчасове підвищення рівнів трансаміназ у два або три рази вище верхньої межі норми у 13-20 % пацієнтів. Тривале підвищення рівнів печінкових ферментів та/або зниження альбуміну у сироватці крові може свідчити про тяжку гепатотоксичність. У разі тривалого підвищення рівнів печінкових ферментів слід розглянути можливість зменшення дози препарату або відміни його застосування. Гістологічні зміни, фіброз і, в більш рідкісних випадках, цироз печінки можуть виникати без попередніх відхилень у результатах функціональних проб печінки. Спостерігалися випадки цирозу печінки у пацієнтів із нормальними рівнями трансаміназ. Тому, додатково до функціональних печінкових тестів, слід розглянути можливість застосування неінвазивних діагностичних методів для моніторингу стану печінки. Проведення біопсії печінки слід розглядати в індивідуальному порядку, враховуючи наявні у пацієнта супутні захворювання, медичний анамнез та ризики, пов'язані з біопсією. До факторів ризику гепатотоксичності належать зловживання алкоголем у минулому, тривале підвищення рівнів печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, спадкові захворювання печінки в родинному анамнезі, цукровий діабет, ожиріння, попереднє застосування гепатотоксичних препаратів або контакт із гепатотоксичними речовинами та тривале лікування метотрексатом. Під час лікування метотрексатом не слід застосовувати додаткові гепатотоксичні лікарські засоби, крім випадків, коли це вкрай необхідно. Потрібно уникати вживання алкоголю. У пацієнтів, що проходять супутню терапію іншими гепатотоксичними препаратами, необхідно ретельно контролювати рівень печінкових ферментів. Особливої обережності слід дотримуватися хворим на інсулінозалежний цукровий діабет, оскільки під час лікування метотрексатом спостерігалися окремі випадки виникнення цирозу печінки без будь-якого підвищення рівнів трансаміназ.

З обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з мієлосупресією, порушенням функції нирок, інфекційними захворюваннями, пептичною виразкою, неспецифічним виразковим колітом, виразковим стоматитом, діареєю, поганим загальним станом, дітям та хворим літнього віку.

Метотрексат може спричинити ураження нирок та розвиток ниркової недостатності. Нефротоксичність передусім зумовлена випадінням осаду метотрексату та 7-гідроксиметотрексату у ниркових каналцях. Рекомендовано регулярно перевіряти показники ниркової функції (у т. ч. алкаліни сечі) та вимірювати сироваткові рівні метотрексату. При нефротоксичності показане припинення лікування із застосуванням метотрексату.

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

У випадку підозри на захворювання легень, спричинене дією метотрексату, доцільно провести

функціональні легеневі проби, особливо коли відомі початкові показники. Повідомляли про летальні випадки внаслідок гострого або хронічного інтерстиціального пневмоніту, що часто супроводжувалися еозинофілією. Легеневе захворювання, спричинене застосуванням метотрексату у дозах понад 7,5 мг на тиждень, може бути небезпечним на будь-якій стадії лікування. Такий стан не завжди повністю оборотний і не завжди піддається лікуванню. Симптоми легневих захворювань або неспецифічного пневмоніту (задишка, кашель (особливо сухий і непродуктивний), пропасниця, гіпоксемія та наявність інфільтратів за результатами рентгенографії грудної клітини), що розвиваються на тлі терапії метотрексатом (у тому числі при інтратекальному введенні), можуть бути ознаками потенційно тяжкого ураження і потребують припинення лікування та проведення ретельного обстеження пацієнта (включаючи рентген грудної клітки), щоб виключити інфекцію. На ці симптоми потрібно звертати увагу під час кожного візиту пацієнта. При лікуванні пневмонітів, спричинених застосуванням метотрексату, одразу ж після негайного припинення терапії може бути потрібним лікування кортикостероїдами. У разі токсичного впливу на легені відновлення терапії із застосуванням метотрексату протипоказане.

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

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмоклітинна пневмонія, яка може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушення легеневої функції слід брати до уваги можливість наявності плазмоклітинної пневмонії.

Після застосування метотрексату можуть з'являтися променевий дерматит та сонячні опіки. Псоріатичні ураження можуть посилюватися у разі сукупного впливу УФ-опромінення. У зв'язку з ризиком розвитку реакцій фототоксичності пацієнтам слід уникати сонячного опромінення та відвідувань солярію.

При застосуванні за неонкологічними показаннями підшкірне застосування метотрексату добре переноситься місцево. Спостерігалися лише легкі місцеві шкірні реакції, які зменшувалися під час терапії.

Дані щодо канцерогенного ризику при застосуванні метотрексату у пацієнтів з ревматоїдним артритом є обмеженими. Зафіксовано випадки розвитку злоякісних лімфом у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату. Іноді вони зникали після відміни метотрексату без необхідності застосування цитотоксичних препаратів. У таких випадках слід спочатку припинити лікування метотрексатом. При відсутності ремісії розпочинати належну терапію.

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

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

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. Вакцинація може виявитися неефективною, якщо проводиться під час терапії метотрексатом. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з неактивними хронічними інфекціями (такими як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через їхню можливу активацію. Як правило, не рекомендується

застосовувати живі противірусні вакцини. У пацієнтів, які проходять терапію метотрексатом, повідомляли про випадки розвитку генералізованих інфекцій після вакцинації проти віспи.

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (діарея, виразковий стоматит), лікування метотрексатом слід призупинити, оскільки у разі продовження терапії можливі розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, які становлять загрозу для життя пацієнта. У випадку блювання, діареї чи стоматиту, які можуть привести до зневоднення, слід відмінити терапію метотрексатом до нормалізації стану пацієнта.

У разі кривавого блювання, чорного кольору випорожнень або наявності у випорожненнях крові подальшу терапію слід відмінити.

Пацієнтам з існуючим порушенням кровотворення препарат слід застосовувати з обережністю або взагалі не застосовувати. При лікуванні псоріазу необхідно негайно припинити застосування метотрексату у разі суттєвого зниження кількості формених елементів крові. Терапію метотрексатом пацієнтів з новоутвореннями можна продовжувати, тільки якщо потенційна користь переважає можливий ризик розвитку тяжкої мієлосупресії. Мієлосупресія також може відзначатися після інтратекального введення метотрексату. Пацієнти з глибокою гранулоцитопенією та гарячкою потребують негайного обстеження та зазвичай парентерального застосування антибіотиків широкого спектра дії.

Пацієнти з псоріазом та ревматоїдним артритом мають бути проінформовані, що метотрексат слід застосовувати 1 раз на тиждень, в той час як щоденне застосування може спричинити появу гострих токсичних реакцій.

Незважаючи на те, що при лікуванні псоріазу та ревматоїдного артриту зазвичай застосовують нижчі дози метотрексату, ніж при протипухлинній терапії, можливі інтоксикація та летальні випадки. Пацієнти мають бути повністю поінформовані про ризики, пов'язані з терапією метотрексатом, та стосовно необхідності негайно повідомляти про всі прояви токсичності.

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

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

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

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

фолінової кислоти не є необхідним.

Фертильність. Повідомляли, що метотрексат може спричинити олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час і протягом деякого часу після лікування. Вплив препарату на сперматогенез і овогенез може призвести до порушення фертильності у період застосування метотрексату. Ці ефекти є оборотними після припинення терапії препаратом.

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

Допоміжні речовини.

Даний препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у жінок

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

Контрацепція у чоловіків

Немає даних щодо вмісту метотрексату у спермі. У дослідженнях на тваринах було виявлено генотоксичність метотрексату, тому ризик генотоксичного впливу на сперматозоїди не може бути повністю виключений. Обмежені клінічні дані не свідчать про підвищений ризик вад розвитку чи викидня після впливу невеликих доз метотрексату (менше 30 мг на тиждень) на організм батька. Даних недостатньо для оцінки ризику виникнення вад розвитку чи викидня після впливу більш високих доз на організм батька.

Як запобіжний захід, статеві активні пацієнти чоловічої статі або їх партнершам рекомендується користуватися надійними контрацептивними засобами у період лікування пацієнта чоловічої статі і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Чоловікам не слід бути донорами сперми у період лікування або протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність

Застосування метотрексату за неонкологічними показаннями у період вагітності

протипоказане. Якщо пацієнтка все ж таки завагітніє у період лікування метотрексатом або протягом 6 місяців після закінчення лікування, їй необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід. Також необхідно проводити ультразвукові дослідження для підтвердження нормального розвитку плода.

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

Метотрексат є потужним тератогеном для людини. У разі впливу у період вагітності метотрексат підвищує ризик виникнення спонтанних абортів, затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених вад розвитку.

- Спонтанні аборти були зареєстровані у 42,5 % вагітних, які застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень), проти 22,5 % у пацієнток, які застосовували інші препарати.
- Значні вроджені дефекти виникали у 6,6 % живонароджених дітей, матері яких застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень) у період вагітності, проти приблизно 4 % живонароджених дітей, матері яких застосовували інші препарати.

Недостатньо даних щодо застосування у період вагітності метотрексату в дозах понад 30 мг на тиждень, але очікується більш високий рівень спонтанних абортів та вроджених вад розвитку, зокрема при дозах, що зазвичай використовують при застосуванні препарату за онкологічними показаннями.

При припиненні застосування метотрексату до зачаття повідомляли про нормальну вагітність.

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

Годування груддю

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

Фертильність

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

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

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

З огляду на те, що метотрексат може спричинити втомлюваність, сонливість, запаморочення, розлади зору, парез та геміпарез, препарат чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів необхідно проінформувати щодо необхідності дотримуватися обережності при початку терапії метотрексатом, а у разі наявності впливу необхідно уникати потенційно небезпечної діяльності, такої як керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Розчин для ін'єкцій Метотрексат-Тева не містить будь-яких антимікробних консервантів і тому не може бути використаний з того самого флакона для застосування наступних доз.

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

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

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

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

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

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

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

Лімфому (у т.ч. лімфома Беркітта). На I-II стадії захворювання метотрексат у деяких

випадках забезпечує тривалу ремісію навіть при застосуванні внутрішньо. На III стадії метотрексат застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними препаратами. Лікування всіх стадій вимагає декількох курсів терапії з перервою на 7-10 днів. Доза метотрексату у складі комплексної терапії становить 0,625-2,5 мг/кг на добу. Дітям з неходжкінською лімфомою препарат застосовувати за схемою лікування гострої лімфобластної лейкемії.

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

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

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

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

Псоріаз. Лікування псоріазу у жінок слід розпочинати одразу ж після закінчення менструального циклу. За тиждень до початку терапії із застосуванням метотрексату слід ввести пробну дозу 5-10 мг препарату парентерально для визначення ідіосинкратичних реакцій у пацієнтки.

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

Ревматоїдний артрит. При застосуванні метотрексату внутрішньовенно або внутрішньом'язово початкова доза для дорослих пацієнтів становить 10 мг на тиждень. У разі необхідності це дозування метотрексату можна поступово збільшувати на 2,5 мг кожного тижня до досягнення максимальної дози 25 мг. При наступному збільшенні дози слід дотримуватися одного режиму інтервалів – приблизно 6 тижнів. За тиждень до початку терапії метотрексатом необхідно призначити пробну дозу препарату 5-10 мг парентерально для визначення ідіосинкразії у пацієнта.

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

Після припинення терапії може настати рецидив ревматоїдного артриту.

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

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

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

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

Зміна дозування.

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

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

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

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Кліренс креатиніну (мл/хв)	% дози, які слід призначати
> 50	100 % дози
20-50	50 % дози
< 20	метотрексат не слід використовувати

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Пацієнти з накопиченням патологічної рідини

Виведення метотрексату знижується у пацієнтів з накопиченням патологічної рідини (рідини третього простору), наприклад з асцитом або плевральним випотом, які можуть призвести до подовження періоду напіввиведення метотрексату з плазми і виникнення несподіваної токсичності. Перед початком терапії метотрексатом слід провести дренування плеврального випоту і асциту. Дозу метотрексату необхідно зменшити відповідно до сироваткової концентрації метотрексату.

Пацієнти літнього віку

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

Діти.

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

Передозування.

Симптомами передозування є посилення вираженості однієї або більше побічних реакцій. Токсичні ефекти стають більш виразними у пацієнтів, які отримують тривалу терапію.

Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи.

Симптомами є лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, пригнічення функції кісткового мозку, мукозит, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювання, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі. У деяких пацієнтів ознаки передозування можуть бути відсутні. Є повідомлення про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат.

У разі випадкового передозування кальцію фолінат слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово в дозі, що рівна або вища за дозу метотрексату, не пізніше ніж через 1 годину після застосування метотрексату. Потім вводити ще кілька доз кальцію фолінату, поки концентрація метотрексату у сироватці крові не стане нижче за 10^{-7} моль/л.

Інtrateкальне передозування лікується негайною люмбальною пункцією з подальшою вентрикулолюмбальною перфузією та системною терапією із застосуванням фолієвої кислоти. У разі необхідності можна вжити загальних підтримуючих заходів та провести переливання крові.

При значному передозуванні необхідна гідратація та олузнення сечі, для попередження осадження метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу з використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»).

Побічні реакції.

Частота виникнення і тяжкість побічних реакцій залежать від дози та частоти застосування метотрексату. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низьких дозах, необхідний регулярний і частий контроль з боку лікаря. Більшість побічних реакцій є оборотними при їх виявленні на ранній стадії. При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю за умови ретельної оцінки необхідності терапії та підвищеної пильності щодо можливого рецидиву токсичного впливу.

Найбільш значущими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є пригнічення системи кровотворення та небажані реакції з боку травного тракту. Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як виразковий стоматит, лейкопенія, нудота та шлункові розлади. Серед інших побічних реакцій, які відзначалися досить часто, також погіршення самопочуття, незвична втомлюваність, відчуття ознобу та жару, запаморочення та зниження стійкості до захворювань.

З огляду на наявність онкологічного захворювання, отримуване супутнє лікування та фонові захворювання, дуже складно визначити, наскільки певні побічні реакції пов'язані з цим лікарським засобом.

Інфекції та інвазії: пневмонія, оперізувальний лишай, опортуністичні інфекції (іноді з летальним наслідком), сепсис, цитомегаловірусні інфекції, цистити, вагініти, підвищення сприйнятливості до інфекцій, сепсис, фарингіти, пневмоцистна пневмонія, нокардіоз,

гістоплазмоз, криптококоз, герпесний гепатит, дисемінований простий герпес, фурункульоз.

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): лімфома, лімфопроліферативні порушення (окремі випадки розвитку лімфом та інших лімфопроліферативних порушень, які зникали в ряді випадків після припинення терапії метотрексатом), синдром лізису пухлини.

З боку крові і лімфатичної системи: анемія, лейкопенія та/або тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, мегалобластна анемія, апластична анемія, нейтропенія, лімфаденопатія, лімфопроліферативні розлади (частково оборотні), еозинофілія, порушення функції кровотворення. Першими ознаками таких загрозливих для життя реакцій можуть бути: гарячка, біль у горлі, виразки слизових оболонок ротової порожнини, грипоподібний синдром, виснаженість, носові кровотечі та крововиливи у шкіру. При значному зниженні вмісту формених елементів крові подальшу терапію із застосуванням метотрексату слід відмінити негайно.

З боку імунної системи: алергічні реакції, гіпогаммаглобулінемія, анафілактичні реакції, в тому числі анафілактичний шок, імуносупресія, алергічний васкуліт.

З боку метаболізму: цукровий діабет.

З боку психіки: порушення настрою, депресія, сплутаність свідомості, безсоння.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення за типом вертиго, сонливість, втомлюваність, незвичні відчуття у ділянці черепа, важкі розлади зору, апатія, сплутаність свідомості, депресія, зміни настрою, тимчасові когнітивні порушення, розлади мовлення (зокрема дизартрія, афазія), порушення чутливості, геміпарези, парези, судоми, лейкоенцефалопатія/енцефалопатія, біль, м'язова астенія, парестезія/гіпестезія, зміни відчуття смаку (металевий присмак), менінгізм (параліч, блювання), гострий асептичний менінгіт;

при внутрішньовенному введенні відзначається лейкоенцефалопатія у пацієнтів з остеосаркомами та у хворих, які отримували краніоспінальну променеву терапію; гострі неврологічні синдроми (аномальна поведінка, фокальні сенсомоторні порушення та аномальні рефлексії) спостерігаються у пацієнтів, які застосовують високі дози метотрексату; *при інтратекальному введенні* спостерігаються хімічний арахноменінгіт (з такими симптомами як головний біль, біль у спині, ригідність потиличних м'язів, підвищення температури тіла); парези, зазвичай тимчасові, параплегія, що вражає один або більше нервів спинного мозку, лейкоенцефалопатія (яка супроводжується сплутаністю свідомості, ажитацією, сонливістю, атаксією, деменцією та іноді сильними судомами); мієлопатія.

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

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

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння: інтерстиціальний

альвеоліт/пневмоніт (часто з еозинофілією) з легeneвими ускладненнями і пов'язані з ними летальні випадки (незалежно від дози і тривалості лікування метотрексатом): типовими симптомами можуть бути загальне захворювання, сухий подразливий кашель, задишка, що може прогресувати до задишки у стані спокою, біль у грудях, пропасниця (при підозрі розвитку таких ускладнень лікування метотрексатом слід негайно припинити і виключити можливість інфекцій (у тому числі пневмонії)); легеневий фіброз, задишка, плеврит, альвеоліт, гострий набряк легенів, носові кровотечі, плевральний випіт, фарингіт, апное, бронхіальна астма, реакції, подібні до бронхіальної астми із кашлем, задишкою, порушенням результатів тестів для визначення легеневої функції; інфекції, у тому числі пневмонія, інтерстиціальна плазмоклітина пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*, та інші інфекційні захворювання легень, хронічні обструктивні захворювання легень, синдром, що проявляється плевральним боєм та потовщенням плеври. Повідомляли про випадки легеневої альвеолярної кровотечі при застосуванні метотрексату за ревматологічними та спорідненими показаннями.

З боку травного тракту: втрата апетиту, анорексія, диспепсія, запалення і виразки слизової оболонки рота і горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), гінгівіт, стоматит, нудота, блювання, діарея (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), гематемезис, шлунково-кишкові виразки і кровотечі, ентерит, біль у животі, мелена, синдром мальабсорбції, токсичний мегаколон.

З боку гепатобіліарної системи: значне підвищення рівня печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази, білірубіну, гепатотоксичність, фіброз та цироз печінки (виникає часто, незважаючи на регулярне спостереження, нормальні значення ферментів печінки), діабетичний метаболізм, стеатоз печінки, жирова дистрофія печінки, гострий гепатит, рецидиви хронічного гепатиту, гостра дегенерація печінки, герпетичний гепатит, печінкова недостатність, атрофія печінки, некроз печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин: екзантема, еритема, еритематозні висипання, свербіж, кропив'янка, виразки, підвищена світлочутливість, посилена пігментація шкіри, аномальна пігментація, випадання волосся, алопеція, екхімози, телеангієктазія, акне, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса–Джонсона, раптове псоріаз, мультиформна еритема, раптове збільшення кількості ревматоїдних вузлів у пацієнтів з ревматоїдним артритом, оперізувальний герпес, болісні ураження псоріатичних бляшок, васкуліт, герпетиформні висипання на шкірі, порушення загоєння ран, поява псоріатичних бляшок, петехії, утворення виразок у хворих на псоріаз, посилення пігментації нігтів, гостра пароніхія, фурункульоз, нокардіозний, гістоплазмозний та криптококовий мікоз, дисемінований простий герпес, алергічний васкуліт, гідраденіт, лущення шкіри/ексфоліативний дерматит.

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

З боку сечовидільної системи: запалення та виразки сечового міхура, порушення функції нирок, порушення сечовипускання, тяжка нефропатія або ниркова недостатність, азотемія, дизурія, гематурія, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу, протеїнурія.

З боку репродуктивної системи: порушення овогенезу та сперматогенезу, олігоспермія, тимчасова олігоспермія, порушення менструального циклу та вагінальні виділення,

безпліддя, викидні, відхилення у розвитку плода, пригнічення сперматогенезу, імпотенція, вагінальні виразки, запалення піхви, втрата лібідо, виділення з піхви, гінекомастія.

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

Лабораторні дослідження: підвищені рівні печінкових ферментів, зниження рівня сироваткового альбуміну.

Пошкодження, отруєння, процедурні ускладнення: маршева стопа, повторна поява симптомів хвороб при радіаційних або сонячних опіках шкіри в анамнезі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Метотрексат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 2 мл розчину у флаконі; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармахемі Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.