

Листок-вкладыш – информация для потребителя
МЕТОТРЕКСАТ, 1000 мг
лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Действующее вещество: метотрексат

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре.
- Препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими.
- Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 данного листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что собой представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ.
3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что собой представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ,
и для чего его применяют**

Метотрексат относится к группе антиметаболитов – веществ, которые влияют на рост клеток и, следовательно, на рост раковых клеток. Он применяется при лечении рака и подавляет действие дигидрофолатредуктазы. Это фермент, играющий важную роль в росте и размножении клеток. Подавление этого фермента может убить раковые клетки.

Метотрексат представляет собой вещество со следующими свойствами:

- препятствует росту опухолевых клеток в организме, которые быстро размножаются (противоопухолевое средство);
- уменьшает нежелательные реакции собственного защитного механизма организма (иммунодепрессант);
- оказывает противовоспалительное действие.

Метотрексат можно применять как отдельно, так и вместе с другими препаратами, в составе так называемой химиотерапии.

Метотрексат применяется для лечения следующих видов рака:

- лимфатический лейкоз (заболевание крови или костного мозга с увеличением количества лейкоцитов),
- рак костей (остеосаркома),
- рак лимфатической системы (неходжкинская лимфома).

**2. О чем следует знать перед применением
препарата МЕТОТРЕКСАТ**

Не применяйте препарат МЕТОТРЕКСАТ:

- если у вас аллергия на метотрексат;
- если у вас тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания (например, туберкулез или ВИЧ-инфекция);
- если у вас воспаление слизистой оболочки рта или наличие язв;
- если у вас есть язвы в желудочно-кишечном тракте;
- если у вас тяжелое заболевание печени;
- если у вас тяжелое заболевание почек;
- при злоупотреблении алкоголем;
- при заболеваниях кроветворной системы (например, после предыдущих лучевой терапии или химиотерапии);
- при наличии ранее существовавшего заболевания крови;
- при заболевании печени, связанном со злоупотреблением алкоголя, или других хронических заболеваниях печени;
- при иммунодефиците;
- при беременности и в период кормления ребенка грудью;
- при одновременной вакцинации живыми вакцинами.

Если вы не уверены, относится ли к вам что-либо из выше перечисленного, сообщите лечащему врачу перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ.

Особые указания и меры предосторожности

Терапия препаратом МЕТОТРЕКСАТ должна назначаться и проводиться врачом, имеющим достаточный опыт лечения метотрексатом.

Рекомендуемые обследования и меры предосторожности

Даже при применении метотрексата в низких дозах могут возникнуть серьезные нежелательные реакции, поэтому необходимо находиться под наблюдением врача для своевременного их выявления.

Перед началом лечения

Перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ необходимо провести развернутый анализ крови с определением количества клеток крови (лейкоцитов, тромбоцитов), показателей функционального состояния печени, концентрации белка альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки и исследование функции почек, тесты на исключение туберкулеза и воспаления печени (гепатита).

Из-за возможности серьезных токсических реакций (в том числе со смертельным исходом) метотрексат при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно в средних и высоких дозах, следует применять, только если потенциальная польза от лечения превосходит потенциальный риск. Сообщалось о смертельных исходах при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Во время лечения

Во время лечения препаратом МЕТОТРЕКСАТ вы будете находиться под тщательным наблюдением врача, кроме этого будут проведены:

- исследования полости рта и горла на выявление изменений слизистой оболочки (симптомы воспаления или изъязвления);
- развернутый анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов, уровня метотрексата в сыворотке крови, показателей функции печени;
- визуализирующие исследования для контроля функции печени (например, УЗИ – ультразвуковое исследование);
- биопсия печени (взятие небольших образцов ткани печени для более тщательного изучения);
- исследование функции почек;
- проведение опроса о наличии каких-либо легочных заболеваний и, при необходимости,

исследование функции легких.

Не следует пропускать регулярные визиты к врачу, так как вам будут назначены анализы и обследования. При наличии отклонений в результатах исследований, врач соответствующим образом скорректирует лечение.

Если вы, ваш партнер или лицо, осуществляющее уход, заметили появление новых или ухудшение неврологических симптомов, включая мышечную слабость, нарушения зрения, изменения мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к врачу. Описанные события могут быть признаком очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Прекращение применения метотрексата не всегда приводит к полному исчезновению возникших нежелательных реакций.

Метотрексат оказывает токсическое действие на плод при применении его во время беременности, влияние на развитие сперматозоидов и яйцеклеток, вызывает нарушения фертильности. Метотрексат вызывает выкидыши и врожденные пороки развития. Поэтому во время лечения метотрексатом и в течение не менее 6 месяцев после него рекомендуется избегать зачатия и применять надежные методы контрацепции. Более подробная информация представлена ниже в разделе «Беременность, грудное вскармливание и фертильность».

Обязательно сообщите врачу:

- если у вас инсулин-зависимый сахарный диабет;
- если у вас неактивная хроническая инфекция (например, туберкулез, гепатит В или С, опоясывающий лишай (опоясывающий герпес) или ветряная оспа);
- если вы подвержены воздействию таких возбудителей, как вирус ветряной оспы или опоясывающего лишая;
- если у вас активная инфекция или кожное заболевание;
- если у вас есть/были какие-либо заболевания печени или почек;
- если у вас есть проблемы с функцией легких, наблюдаются кашель или одышка;
- если у вас значительный избыточный вес;
- если у вас есть патологическое скопление жидкости в брюшной полости или полости между легкими и грудной стенкой (асцит, плевральный выпот);
- если у вас обезвоживание или состояние, которое может привести к обезвоживанию (рвота, диарея, воспаление слизистой оболочки полости рта);
- если у вас наблюдаются кровотечения или кровоподтеки, кровь в моче или красные пятна на коже;
- если у вас язва желудка, диарея или рвота кровью, стул черного цвета или кровь в кале;
- если вы проходили/проходите лучевую терапию или принимали/принимаете препараты, которые оказывают влияние на костный мозг;
- если вам требуется вакцинация. Вакцинация живыми вакцинами (например, против кори, эпидемического паротита, краснухи) не должна проводиться во время лечения метотрексатом;
- если у вас нарушения иммунной системы или вы плохо себя чувствуете.

Кожные заболевания

Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (местная воспалительная реакция в ранее облученной области).

Не следует подвергать кожу солнечному облучению или злоупотреблять лампой ультрафиолетового облучения, так как возможна реакция фоточувствительности. У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне ультрафиолетового облучения при терапии метотрексатом.

Метотрексат может вызывать тяжелые, иногда смертельные, кожные реакции, которые могут возникнуть после однократного применения.

Функция печени

Метотрексат может вызывать воспаление печени и хронические, возможно смертельные, заболевания печени, как правило, только после длительного применения. Поскольку метотрексат может вызывать повреждение печени, следует избегать одновременного применения лекарственных препаратов, которые также оказывают повреждающее действие на печень. Также следует избегать употребления алкоголя.

При возникновении язвенного стоматита (воспаления слизистой оболочки полости рта) или диареи, рвоты с кровью, стула черного цвета или крови в кале следует немедленно обратиться к врачу.

Функция легких

Терапия должна быть немедленно прекращена при появлении кашля, лихорадки, одышки, боли в груди или пневмонии. Осложнения со стороны легких, вызванные метотрексатом, могут возникнуть в любое время терапии и не всегда могут быть обратимыми. Сообщалось о легочном кровотечении при применении метотрексата пациентами с ревматологическими заболеваниями. Если у вас наблюдаются такие симптомы, как кровянистая мокрота или кашель, немедленно обратитесь к врачу.

Нервная система

Случаи серьезных неврологических нежелательных реакций, начиная от головной боли и до паралича, комы и инсультоподобных эпизодов, наблюдались преимущественно у детей и подростков, которые получали метотрексат в определенное пространство позвоночника (интратекально) в сочетании с внутривенным введением цитарабина.

Если введение метотрексата будет осуществляться интратекально, вы будете находиться под тщательным наблюдением на предмет выявления признаков нейротоксичности (повреждения нервной системы, которое может включать воспаление мозговых оболочек, временный или постоянный паралич, заболевания головного мозга).

Временный острый неврологический синдром также наблюдался при терапии высокими дозами метотрексата, в частности, отклонения в поведении, очаговые сенсомоторные симптомы (включая временную слепоту) и нарушение рефлексов.

У детей с острым лимфобластным лейкозом может наблюдаться сильное токсическое действие на нервную систему на фоне применения метотрексата в средних дозах, что наиболее часто проявляется в виде эпилептического припадка.

Новообразования

Сообщалось о случаях поражения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатии). На фоне терапии малыми дозами метотрексата сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом (рак крови), которые в некоторых случаях разрешались самостоятельно после отмены метотрексата.

У пациентов с быстро растущими опухолями метотрексат может вызывать синдром лизиса опухоли (разрушение большого числа опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток). В таком случае может быть назначена соответствующая поддерживающая медикаментозная терапия.

При остром лимфобластном лейкозе метотрексат может вызывать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки вследствие разрушения лейкоэмических клеток).

Другие препараты и препарат МЕТОТРЕКСАТ

Сообщите лечащему врачу о том, что вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты. Это относится и к любым препаратам, которые вы купили без рецепта врача, а также к вакцинам.

Одновременное применение метотрексата с другими препаратами может привести к взаимному усилению или ослаблению эффекта, к усилению нежелательных реакций.

Очень важно сообщить своему врачу, если вы принимаете перечисленные ниже препараты или вам предстоит процедуры с их применением:

- другие препараты для лечения ревматоидного артрита или псориаза, например, лефлуномид, сульфасалазин (также используется при язвенном колите), фенилбутазон или амидопирин (производные пиразолона), соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин;
- антиревматические препараты, модифицирующие заболевание, и нестероидные противовоспалительные препараты. Имеются сообщения о возникновении серьезных нежелательных реакций, в том числе со смертельным исходом;
- производные салициловой кислоты (например, аспирин), которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим и болеутоляющим действием;
- азатиоприн (применяется для предотвращения отторжения после трансплантации органа);
- ретиноиды, такие как этретинат (лекарственные препараты для лечения псориаза и других кожных заболеваний);
- противосудорожные препараты (фенитоин, левитирацетам);
- противоопухолевые препараты (цитостатики, такие как цисплатин, прокарбазин, L-аспарагиназа, 5-фторурацил, доксорубин, винкристин, 6-меркаптопурин или цитарабин);
- триамтерен (мочегонный препарат);
- барбитураты (применяются в качестве противосудорожных препаратов и препаратов для вводного наркоза);
- анестезирующие препараты на основе оксида азота (закиси азота). Следует сообщить своему лечащему врачу, если вам предстоит операция с применением анестезии;
- психотропные препараты (транквилизаторы);
- противозачаточные препараты (оральные контрацептивы);
- пробенецид (применяется при подагре);
- антибиотики и противомикробные препараты (пенициллин, тетрациклин, сульфаниламид, цiproфлоксацин, пристициллин и хлорамфеникол, ко-тримоксазол);
- пириметамин (применяется при малярии и токсоплазмозе);
- препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолаты (например, кальция фолинат);
- препараты, которые могут вызвать дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламиды, ко-тримоксазол);
- ингибиторы протонной помпы, такие как лансопризол, омепразол или пантопризол;
- теофиллин (для лечения астмы);
- амиодарон (применяется при нарушении ритма сердца);
- пероральные антикоагулянты–производные кумарина (варфарин, аценокумарол);
- метамизол (используется при сильной боли и лихорадке);
- парааминобензойная кислота (витамин B₁₀);
- парааминогиппуровая кислота (применяется при функциональном исследовании почек);
- кортикостероиды (применяются при воспалительных и аллергических реакциях);
- колестирамин (применяется при повышенном уровне холестерина);
- препараты сульфонилмочевины (применяются при лечении сахарного диабета);
- иммуномодулирующие препараты;
- слабые органические кислоты (например, салицилаты и сульфаниламиды).

Сообщалось о раке кожи у некоторых пациентов с псориазом при совместном применении метотрексата и PUVA-терапии.

Необходимо обязательно сообщить лечащему врачу, если вам предстоит вакцинация или

лучевая терапия. Лучевая терапия при лечении метотрексатом может привести к увеличению риска некроза (поражения) мягких тканей или костей.

Проведение переливания крови (эритроцитарной массы) в течение 24 часов после инфузии метотрексата повышает риск токсичности из-за длительных высоких концентраций метотрексата в сыворотке.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ с пищей, напитками и алкоголем

Во время применения препарата МЕТОТРЕКСАТ нельзя употреблять алкоголь (увеличивает поражение печени при применении метотрексата), а также следует избегать чрезмерного употребления кофе, кофеин-содержащих напитков и черного чая (могут уменьшать эффективность метотрексата).

Необходимо употреблять много жидкости во время лечения, потому что обезвоживание может увеличить токсичность метотрексата.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Беременность

Если вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Метотрексат по неонкологическим показаниям противопоказан при беременности.

Метотрексат обладает тератогенным действием и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных абортов, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития (например, пороки развития черепа, конечностей, сердечно-сосудистой и нервной систем). Наличие беременности перед началом лечения должно быть исключено с помощью соответствующих мер, например, теста на беременность.

Женщинам репродуктивного возраста следует обсудить с врачом вопросы предупреждения и планирования беременности. Во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после прекращения лечения метотрексатом следует использовать надежные методы контрацепции (например, пероральные контрацептивы) (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Если препарат применяется во время беременности или если беременность наступила во время лечения метотрексатом, следует информировать врача и проконсультироваться со специалистами относительно потенциального риска для плода.

Всем планирующим беременность женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения.

Лактация. Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсическое воздействие на ребенка, грудное вскармливание противопоказано во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Контрацепция у мужчин. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития или выкидыша при применении отцом метотрексата в небольших дозах (менее 30 мг/неделю). Для более высоких доз нет достаточных данных. Метотрексат может оказывать генотоксическое действие. Это означает, что препарат может вызывать генетические мутации. Метотрексат может влиять на сперматогенез (развитие сперматозоидов), что не исключает риск генотоксического воздействия на сперму. Пациентам мужского пола или их партнерам в качестве меры предосторожности рекомендуется применять надежный метод контрацепции во время лечения, а также в течение как минимум 6 месяцев после прекращения применения метотрексата, а также не следует выступать в качестве донора спермы.

Поскольку обычное лечение метотрексатом в более высоких дозах для терапии рака может вызвать бесплодие и генетические мутации, пациентам мужского пола, получающим метотрексат в дозах, превышающих 30 мг/неделю, перед началом лечения

следует получить консультацию относительно возможности консервации спермы (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

МЕТОТРЕКСАТ оказывает незначительное или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поскольку во время применения метотрексата могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, такие как утомляемость и приступы головокружения, в единичных случаях может нарушаться способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. В еще большей степени это относится к сочетанию применения препарата с употреблением алкоголя.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т.е. по сути не содержит натрия.

3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. Пожалуйста, внимательно прочитайте этот раздел листка-вкладыша. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Назначение препарата МЕТОТРЕКСАТ осуществляется только врачом, имеющим опыт его применения и строго по показаниям.

Ваш врач определит необходимую вам дозу исходя из вашего диагноза, общего состояния, а также результатов анализа крови. Эту дозу необходимо строго соблюдать. Неправильное применение МЕТОТРЕКСАТА может привести к серьезным, в том числе смертельным, нежелательным реакциям.

Доза обычно рассчитывается с учетом различных факторов, например, общее состояние пациента, площадь поверхности тела и характер заболевания.

Общая продолжительность лечения и интервалы между введениями определяются врачом.

Метотрексат вводится внутривенно (в вену) в виде инфузии или инъекции.

Если вы получаете метотрексат в больших дозах, вы также будете получать фолинат кальция, чтобы уменьшить побочные эффекты метотрексата.

Пациентам с заболеванием почек может потребоваться уменьшение дозы.

Применение у детей и подростков

МЕТОТРЕКСАТ применяют у детей старше 3 лет и подростков с осторожностью согласно схемам лечения.

Применение у пожилых пациентов (старше 65 лет)

Доза может быть снижена из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек. Рекомендовано проводить обследование на наличие ранних признаков токсичности.

Как применять лекарственный препарат МЕТОТРЕКСАТ

Препарат МЕТОТРЕКСАТ, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, вводят внутривенно (струйно или капельно).

Если вы применили больше МЕТОТРЕКСАТА, чем предусмотрено

Ваш врач принимает решение о дозе, которая вводится медицинским персоналом. Поэтому передозировка маловероятна.

Передозировка метотрексата может привести к тяжелым токсическим реакциям. Симптомы передозировки могут включать легкие кровоподтеки или кровотечения, необычную слабость, язвы во рту, тошноту, рвоту, рвоту кровью или черный стул или стул с кровью. Противоядием при передозировке является фолинат кальция.

Если вы пропустили введение очередной дозы МЕТОТРЕКСАТА

Если вы забудете о введении следующей дозы, обратитесь к врачу как можно скорее, чтобы он назначил вам новую дозу. Если вы подозреваете серьезные нежелательные реакции, немедленно обратитесь к врачу за консультацией.

Если вы досрочно прекращаете применение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Не прерывайте лечение препаратом МЕТОТРЕКСАТ без консультации с врачом.

Если у вас возникли дополнительные вопросы по применению препарата МЕТОТРЕКСАТ, обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, МЕТОТРЕКСАТ может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Некоторые из этих нежелательных реакций могут быть серьезными или привести к смерти.

Поэтому в процессе лечения ваш врач будет проводить необходимые исследования для оценки показателей крови, а также функции печени и почек.

Немедленно сообщите врачу, если у вас есть следующие жалобы, так как они указывают на развитие серьезной, потенциально опасной для жизни нежелательной реакции, которая требует немедленной медицинской помощи. Врач может принять решение уменьшить дозу метотрексата или прекратить лечение:

- свистящее дыхание, одышка, отек век, лица или губ, а также сыпь или зуд (особенно если затрагивают все тело), так как это могут быть признаки тяжелой аллергической реакции;
- общее недомогание, сухой раздражающий кашель, одышка, одышка в состоянии покоя, остановка дыхания, боль в груди и/или лихорадка (симптомы пневмонии);
- мокрота с кровью или кашель (отмечалась при лечении метотрексатом ревматических заболеваний);
- лихорадка, боль в горле, язвы во рту, тошнота, сильное истощение, кровотечения из носа или красные пятна на коже – признаки снижения функции костного мозга;
- сильное шелушение или образование пузырей на коже;
- внезапное кровотечение (включая рвоту кровью) или кровоподтеки;
- сильная диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата), тяжелые осложнения со стороны пищеварительного тракта (токсический мегаколон);
- черный или дегтеобразный стул; кровь в моче или стуле;
- пожелтение кожи (желтуха);
- боль или затруднения при мочеиспускании; жажда и/или частое мочеиспускание;
- судороги; бессознательное состояние;
- временная слепота, потеря зрения, размытое или искаженное зрение;
- нарушение и потеря мышечной функции (например, паралич), рвота; это могут быть признаки менингита (воспаления оболочек мозга).

Другие нежелательные реакции

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- головная боль; головокружение;
- нарушения со стороны крови: лейкопения (снижение количества лейкоцитов крови), тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов);
- кашель;
- потеря аппетита, боль в животе, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата), тошнота, рвота, воспаление и язвы слизистой оболочки рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата);
- аномальные изменения показателей функции печени в крови (повышение активности печеночных ферментов);
- выпадение волос;
- снижение клиренса креатинина (скорости почечной фильтрации);
- усталость, недомогание.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- опоясывающий герпес;
- снижение количества эритроцитов (анемия), повреждение костного мозга, которое может привести к резкому снижению количества лейкоцитов (агранулоцитоз) или всех клеток крови (панцитопения);
- сонливость, необычные ощущения /покалывания (парестезия);
- воспаление слизистой оболочки глаза (конъюнктивит);
- легочные осложнения вследствие интерстициального альвеолита/пневмонита (заболевания легких);
- сыпь, покраснение кожи, зуд, повышенная светочувствительность кожи при воздействии солнца (фоточувствительность), язвы на коже.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- развитие сопутствующих инфекций (могут приводить к летальному исходу);
- злокачественные опухоли в лимфатической ткани (лимфомы), которые могут регрессировать после отмены метотрексата;
- аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, иммуносупрессия (снижение иммунной защиты организма);
- сахарный диабет;
- депрессия;
- паралич мышц одной половины тела (гемипарез), спутанность сознания; при парентеральном введении (путем инъекции): судороги, лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия (изменения белого вещества мозга);
- воспаление кровеносных сосудов (васкулит), аллергическое воспаление кровеносных сосудов;
- фиброз легких (образование рубцов в легких), плевральный выпот (скопление жидкости в пространстве, которое окружает легкие (плевральной полости));
- желудочно-кишечные язвы и кровотечения, воспаление поджелудочной железы (панкреатит);
- гепатотоксичность (поражение печени), жировые отложения в печени, хронический фиброз (образование рубцовой ткани) и цирроз печени (необратимое образование рубцовой ткани с утратой функции печени), снижение альбумина в сыворотке крови;
- тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, герпетические высыпания на коже), крапивница, усиленная пигментация кожи, образование узелков, болезненные эрозии псориатических бляшек, нарушение заживления ран;
- боли в суставах, мышечные боли, уменьшение костной массы (остеопороз);
- тяжелые заболевания почек, почечная недостаточность; воспаления и язвы в мочевом пузыре, расстройства мочеиспускания, дизурия (затруднение выведения мочи), олигурия (уменьшение количества мочи), анурия (отсутствие мочеиспускания);
- пороки развития плода;
- воспаление и изъязвление слизистой влагалища;
- лихорадка;
- при внутримышечном применении метотрексата могут возникать местные реакции (жжение) или повреждение (абсцесс, разрушение жировой ткани) в месте введения.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- сепсис (системная воспалительная реакция);
- мегалобластная анемия (нарушение кроветворения вследствие недостатка в организме витамина B₁₂);
- перепады настроения, временные нарушения восприятия;

- парез, нарушение речи, миелопатия (поражения спинного мозга, после интратекального введения);
- нарушения зрения (иногда тяжелые), образование тромбов в венах сетчатки;
- гипотензия (снижение артериального давления), образование тромбов в артериях и венах;
- воспаление горла, остановка дыхания, легочная эмболия;
- воспаление пищеварительного тракта, стул с кровью, воспаление десен;
- острое воспаление печени (гепатит);
- появление угрей, точечных кровоизлияний на коже, воспаление кожи (мультиформная эритема, сыпь), красная сыпь, усиленная пигментация ногтей, отслоение ногтей от ногтевого ложа;
- стресс-перелом (перелом кости вследствие перегрузки);
- повышение уровней мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, увеличение азотосодержащих метаболитов в крови;
- выкидыш (самопроизвольный аборт);
- снижение количества сперматозоидов (преходящее).

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- гепатит, вызванный вирусом простого герпеса; инфекции, вызванные грибами (гистоплазмоз, криптококкоз), бактериями (нокардиоз), цитомегаловирусная инфекция (в том числе пневмония), герпес, пневмоцистная пневмония;
- анемия (апластическая анемия), увеличение или уменьшение количества определенных видов лейкоцитов (эозинофилия, нейтропения), увеличение лимфатических узлов, образование чрезмерного количества лимфоцитов (частично обратимо);
- синдром лизиса опухоли (разрушение большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток);
- гипогаммаглобулинемия (пониженное содержание белков гаммаглобулинов в крови);
- мышечная слабость и боль в конечностях; металлический привкус во рту; острый асептический менингит (воспаление оболочки головного или спинного мозга), менингизм (раздражение мозговых оболочек без воспаления (паралич, рвота)), синдром поражения (нарушения функционирования) черепных нервов;
- отек вокруг глазницы, воспаление век, слезотечение, светобоязнь, временная слепота, потеря зрения;
- перикардит (воспалительное поражение оболочки сердца), экссудативный перикардит (воспалительное поражение оболочки сердца с накоплением жидкости); тампонада сердца (скопление жидкости в перикарде, приводящее к нарушению наполнения сердца кровью);
- хроническое заболевание легких, астматическая реакция с кашлем, одышка, отклонения результатов дыхательного теста от нормы;
- рвота кровью;
- острый некроз печени (гибель клеток печени), распад печени, печеночная недостаточность;
- образование фурункулов на коже, расширение мелких сосудов кожи (телеангиоэктазия), воспаление ногтевого ложа и складок;
- кровь в моче, повышенное выделение белка с мочой;
- гибель плода;
- нарушение образования яйцеклеток или сперматозоидов, бесплодие, нарушение менструального цикла, потеря либидо (полового влечения), импотенция, выделения из влагалища, увеличение груди у мужчин (гинекомастия);
- озноб;
- умеренные кожные реакции при подкожном введении метотрексата.

Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- пневмония, рецидив гепатита В, осложнение гепатита С;
- воспаление брюшины, тяжелые осложнения со стороны пищеварительного тракта (токсический мегаколон), прободение кишечника, воспаление языка;
- нейротоксичность (повреждение нервной системы), арахноидит (воспаление оболочки спинного или головного мозга), параплегия (потеря чувствительности и подвижности ног), ступор (состояние обездвиженности, отсутствие реакций на внешние раздражители), атаксия (нарушение упорядоченной последовательности и координации мышечных движений), деменция, увеличение давления спинномозговой жидкости;
- боль в груди, недостаток кислорода в тканях (гипоксия); легочное кровотечение (отмечалось при применении метотрексата для лечения ревматических и других аутоиммунных заболеваний);
- неинфекционный перитонит (воспаление брюшины), токсический мегаколон (острая форма вздутия толстой кишки), прободение кишечника, глоссит (воспаление тканей языка);
- лекарственная реакция с высыпаниями по всему телу и увеличением количества эозинофилов в крови (DRESS-синдром), дерматит;
- отмирание костной ткани (остеонекроз), остеонекроз челюсти;
- эректильная дисфункция (импотенция);
- некроз в месте инъекции.

Внутривенное введение метотрексата может вызвать острый энцефалит/энцефалопатию (воспаление/поражение головного мозга) со смертельным исходом.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше.

Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Хранить во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном и невидном для детей месте.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке после слов «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Срок годности: 2 года.

Никогда не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовыми отходами. Уточните у работника аптеки, как избавиться от лекарственных препаратов, которые больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Один флакон содержит *действующее вещество*: метотрексат (в виде метотрексата динатрия) - 1000 мг; *вспомогательные вещества*: отсутствуют.

Внешний вид препарата МЕТОТРЕКСАТ и содержимое упаковки

Пористая масса или порошок от желтого, оранжевого до желто-коричневого цвета неоднородной окраски, гигроскопичен.

По 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 15 флаконов с листком-вкладышем в групповую тару.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель
РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

Республика Беларусь,
РУП «Белмедпрепараты», 220007,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Условия отпуска: по рецепту.

Листок-вкладыш пересмотрен:

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте www.rceth.by.

Листок-вкладыш доступен на русском языке на веб-сайте www.rceth.by.

**СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

МЕТОТРЕКСАТ, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Режим дозирования и способ применения.

Назначение метотрексата осуществляется только врачом, имеющим опыт его применения и строго по показаниям.

Режим дозирования при онкологических заболеваниях

Доза рассчитывается исходя из массы тела или площади поверхности тела. Медицинские работники должны помнить, а пациенты должны быть проинформированы о токсических эффектах метотрексата.

Метотрексат применяется в виде монотерапии или в комбинации с другими цитостатическими лекарственными препаратами, гормонами, лучевой терапией и хирургическими методами.

Доза метотрексата в составе полихимиотерапии при злокачественных опухолях или гемобластозах зависит от показаний и назначается индивидуально с учетом общего состояния и результатов анализа крови. При лечении высокими дозами метотрексата (более 150 мг/м²) назначается фолинат кальция для защиты нормальных клеток от токсического действия лекарственного препарата. Дозы кальция фолината определяются в зависимости от дозы, скорости элиминации и сывороточного уровня метотрексата.

Терапия высокими дозами метотрексата

Метотрексат в дозе 1,5-15 г/м² в виде 4-6 часовой внутривенной инфузии 1-2% раствора с интервалом в 1-5 недель. Терапия высокими дозами метотрексата всегда должна сопровождаться введением кальция фолината.

Неходжкинские лимфомы с преимущественной локализацией в ЦНС: не может быть указано единого режима терапии и режима дозирования. Исследования показали, что разовые дозы от 1500 мг/м² до 4000 мг/м² метотрексата внутривенно в течение нескольких циклов, в качестве монотерапии или в комбинации с лучевой терапией или другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами, были эффективными. За

подробной информацией следует обратиться к специализированной литературе.

При лечении неходжкинских лимфом с преимущественной локализацией в ЦНС у пациентов с иммуносупрессией, например, вследствие ВИЧ-инфекции, за информацией следует обратиться к специализированной литературе.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ):

ОЛЛ у взрослых – разовая доза метотрексата 1500 мг/м² в составе комбинированных схем терапии;

ОЛЛ у детей и подростков – обычные разовые дозы находятся в диапазоне от 1000 мг/м² до 5000 мг/м² в составе комбинированной схемы лечения.

Неметастатическая остеогенная саркома

Остеосаркома. Эффективная адъювантная химиотерапия требует введения нескольких цитотоксических химиотерапевтических препаратов. В дополнение к высоким дозам метотрексата вместе с кальция фолином этими препаратами могут быть доксорубин, цисплатин и комбинация блеомицина, циклофосфамида и дактиномицина (BCD), дозы и график применения показаны в приведенной ниже таблице. Начальная доза метотрексата при лечении высокими дозами составляет 12 г/м². Если эта доза не является достаточной для получения пиков концентрации метотрексата в сыворотке 10⁻³ ммоль/л в конце инфузии, доза может быть увеличена до 15 г/м² в последующем лечении. Если у пациента есть рвота или он не в состоянии переносить пероральные препараты, кальция фолинат применяется внутривенно или внутримышечно в той же дозе и режиме.

Лекарственный препарат	Доза	Недели лечения после операции
Метотрексат	12 г/м ² внутривенно в течение 4 часов (начальная доза)	4,5,6,7,11,12,15,16,29,30,44
Кальция фолинат	15 мг внутрь каждые шесть часов в течение 10 доз, в течение 24 часов после начала инфузии метотрексата	
Доксорубин как единственный препарат	30 мг/м ² в день, внутривенно, в течение 3-х дней	8,17
Доксорубин	50 мг/м ² внутривенно	20,23,33,36
Цисплатин	100 мг/м ² внутривенно	20,23,33,36
Блеомицин	15 ЕД/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,13,26,39,42
Циклофосфамид	600 мг/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,12,26,39,42
Дактиномицин	0,6 мг/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,12,26,39,42

Особые группы

Пациенты с нарушением функции почек

Метотрексат выделяется через почки в значительной степени и поэтому применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью следует с осторожностью. Может потребоваться корректировка дозы для предотвращения накопления метотрексата.

Следующие дозы используются у пациентов с нарушением функции почек:

Таблица 1a: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата <100 мг/м²

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от вводимой дозы
≥60	100
30-59	50
<30	метотрексат не следует вводить

Таблица 1b: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата >100 мг/м²

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от вводимой дозы
>80	100
~80	75
~60	63
<60	метотрексат не следует вводить

Пациенты с нарушением функции печени

Метотрексат следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или имеющими такие нарушения в анамнезе, особенно вызванными употреблением алкоголя.

Препарат противопоказан при уровне билирубина в крови > 85,5 мкмоль/л.

Пациенты с патологическим скоплением жидкости (плевральный выпот, асцит)

У таких пациентов период полувыведения метотрексата увеличен, что может потребовать снижения дозы (в некоторых случаях в 4 раза) или его отмены.

Дети (от 3 лет и старше) и подростки

При применении метотрексата у детей и подростков необходимо соблюдать осторожность и следовать соответствующим протоколам лечения. У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после введения метотрексата в дозе 1 г/м² отмечалась тяжелая нейротоксичность (поражение нервной системы), которая проявлялась в виде генерализованных или фокальных приступов эпилепсии. У симптоматических пациентов при диагностической визуализации наблюдались лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатическая кальцификация.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Следует рассмотреть снижение дозы из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек. Пожилые пациенты должны быть обследованы на наличие ранних признаков токсичности.

Способ применения

Метотрексат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, вводится внутривенно взрослым и детям старше 3 лет (струйно или капельно).

В случае гематологических нарушений и нарушений функции печени или почек дозы лекарственного препарата необходимо уменьшать. Дозы метотрексата более 100 мг обычно вводят путем внутривенных вливаний продолжительностью не более 24 часов. Часть дозы может быть введена путем первоначальной быстрой внутривенной инъекции.

Содержимое флакона или бутылки разводят стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Допускается лишь одноразовый отбор лекарственного препарата из флакона или бутылки. Неиспользованный раствор необходимо утилизировать.

Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на наличие механических примесей. Только прозрачный раствор пригоден к использованию.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением и необходимые меры предосторожности приведены в разделе «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним».

Особые указания и меры предосторожности при применении.

Терапия должна назначаться и проводиться врачом, имеющим достаточный опыт лечения метотрексатом.

Токсичность

Во время лечения метотрексатом следует внимательно наблюдать за пациентами из-за возможности серьезных токсических реакций (которые могут привести к летальному исходу) с целью раннего выявления симптомов интоксикации.

Пациентов следует информировать о потенциальных пользе и рисках (включая ранние признаки и симптомы токсичности) терапии метотрексатом. Кроме того, они должны быть проинформированы о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов токсичности и о необходимости мониторинга таких симптомов (включая регулярные лабораторные анализы).

Прекращение применения метотрексата не всегда приводит к полному устранению возникших нежелательных реакций.

Лечение метотрексатом требует определения уровня метотрексата в сыворотке.

Метотрексат медленно выводится из патологического скопления жидкостей в полостях тела (так называемом «третьем пространстве»), таких как асцит или плевральный выпот, что приводит к длительному периоду его полувыведения из сыворотки и неожиданной токсичности. Если это возможно, такие скопления жидкости должны быть удалены путем пункции до начала терапии метотрексатом.

Кровь и лимфатическая система

Метотрексат может подавлять кроветворение, вызывая анемию, апластическую анемию, панцитопению, лейкопению, нейтропению и/или тромбоцитопению.

Первыми признаками этих опасных для жизни осложнений могут быть лихорадка, боль в горле, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гриппоподобные симптомы, сильная усталость, кровотечения из носа и кровоизлияния в кожу.

При лечении неопластических заболеваний терапию метотрексатом следует продолжать, только если потенциальная польза превосходит риск тяжелой миелосупрессии. Сообщалось о мегалобластной анемии, особенно при длительной терапии у пожилых пациентов.

Метотрексат не следует назначать при наличии язвенной болезни или язвенного колита.

При состоянии после лечения лекарственными препаратами с кумулятивной миелотоксичностью, а также лучевой терапии с включением костного мозга, следует учитывать ограничение костномозгового резерва. Это может привести к повышенной чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением гемopoэтической системы. При длительной терапии метотрексатом, при необходимости, может быть выполнена биопсия костного мозга.

При остром лимфобластном лейкозе метотрексат может вызывать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки вследствие разрушения лейкоэмических клеток).

Функция печени

Вследствие потенциально гепатотоксического действия метотрексата во время терапии рекомендуется не применять дополнительно гепатотоксические или потенциально гепатотоксические лекарственные препараты и отказаться от употребления алкоголя либо значительно его ограничить.

Метотрексат может вызывать острый гепатит и хроническую, потенциально летальную, гепатотоксичность (фиброз и цирроз печени), как правило, только при длительном применении. Часто наблюдается острое, обычно транзиторное и бессимптомное повышение уровня ферментов печени, которое не имеет прогностического значения для последующего заболевания печени.

Хроническая гепатотоксичность как правило возникает после длительного применения

(обычно 2 года и более) и после суммарной дозы не менее 1,5 г. В исследованиях у пациентов с псориазом гепатотоксичность зависела от общей кумулятивной дозы и усиливалась при злоупотреблении алкоголем, ожирении, сахарном диабете и у пациентов пожилого возраста. Биопсия печени, взятая после длительного применения, показала гистологические изменения, включая фиброз и цирроз печени.

Метотрексат вызывал реактивацию гепатита В или обострение гепатита С, что в некоторых случаях приводило к летальным исходам. Некоторые случаи реактивации гепатита В произошли после прекращения лечения метотрексатом. У пациентов с гепатитами В или С в анамнезе должны выполняться клинические и лабораторные тесты для оценки ранее существовавших заболеваний печени. В результате лечение метотрексатом может оказаться неподходящим для некоторых пациентов.

Следует также соблюдать особую осторожность и при иных неактивных хронических инфекциях, таких как опоясывающий герпес или туберкулез, из-за их возможной активации.

Следует соблюдать особую осторожность при терапии пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом ввиду возможного развития цирроза печени без повышения уровня трансаминаз.

Функция почек

У пациентов с почечной недостаточностью (например, у пожилых пациентов) терапия метотрексатом должна проводиться с особой осторожностью и в сниженных дозах ввиду замедленной элиминации (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

При наличии факторов риска (таких как нарушение функции почек, в т.ч. легкое) совместное применение НПВП с метотрексатом не рекомендуется.

Терапия метотрексатом может вызвать нарушение функции почек с повышением значений соответствующих лабораторных показателей сыворотки крови (креатинин, мочевина и мочевая кислота) и привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Вероятно, это связано с осаждением метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

Состояния, которые приводят к обезвоживанию организма, такие как рвота, диарея, стоматит, могут способствовать развитию токсичности метотрексата из-за повышения его уровня. В этих случаях следует начать поддерживающую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении применения метотрексата до исчезновения симптомов.

Желудочно-кишечные расстройства

При возникновении язвенного стоматита или диареи, рвоты с кровью, стула черного цвета или крови в кале терапия должна быть прервана, в противном случае перфорация кишечника может привести к геморрагическому энтериту и смерти.

Нервная система

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при применении метотрексата, в большинстве случаев при совместном применении с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами. ПМЛ может привести к летальному исходу. Врачам следует регулярно оценивать пациентов на наличие симптомов ПМЛ и проводить дифференциальную диагностику у пациентов с ослабленным иммунитетом при появлении новых или ухудшении имеющихся неврологических симптомов.

Сообщалось о случаях лейкоэнцефалопатии после внутривенного введения метотрексата у пациентов с предшествующей лучевой терапией на область головы.

Хроническая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась у пациентов, которые получали повторную терапию метотрексатом в высоких дозах с кальция фолинатом и без предшествующей лучевой терапии на область головы.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что лучевая терапия на область головы совместно с интратекальным введением метотрексата увеличивает частоту

лейкоэнцефалопатии (см. также раздел «Нежелательные реакции» Общей характеристики лекарственного препарата).

Также имелись сообщения о случаях лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших метотрексат перорально.

После интратекального введения метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет выявления признаков нейротоксичности (повреждение нервной системы, такое как воспаление мозговых оболочек, временный или постоянный паралич, энцефалопатия).

Случаи серьезных неврологических нежелательных реакций, начиная от головной боли и до паралича, комы и инсультоподобных эпизодов, наблюдались преимущественно у детей и подростков, которые получали метотрексат интратекально в сочетании с внутривенным введением цитарабина.

Временный острый неврологический синдром также наблюдался при терапии высокими дозами метотрексата, в частности, поведенческие отклонения, очаговые сенсомоторные симптомы (включая временную слепоту) и нарушения рефлексов. Точная причина неизвестна.

Функция легких

Особая осторожность требуется в случае пациентов с нарушениями функции легких.

Осложнения со стороны легких, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой раздражающий кашель, кашель, лихорадка, общее недомогание, боль в груди, одышка, гипоксемия и инфильтраты при рентгенографии грудной клетки или неспецифическая пневмония, возникающая во время терапии метотрексатом, могут быть признаками потенциально опасного повреждения с возможным смертельным исходом. При изучении биопсии легочной ткани отмечались различные нарушения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или неказеозные гранулемы). При подозрении на наличие таких осложнений метотрексат немедленно отменяют и выполняют тщательное обследование, в частности для исключения наличия инфекции и опухоли. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, могут возникать в любое время терапии, не всегда являться полностью обратимыми и наблюдаться даже при терапии такими малыми дозами, как 7,5 мг в неделю.

Также сообщалось о легочном альвеолярном кровотечении при применении метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Это также может быть обусловлено васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. Следует учитывать результаты быстрых исследований при подозрении на легочное альвеолярное кровотечение для подтверждения диагноза.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Наблюдались случаи тяжелых, иногда летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, развивавшихся через несколько дней после однократного или длительного применения метотрексата.

Пациентам не следует подвергать кожу солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО, так как возможна реакция фотосенсибилизации. У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне ультрафиолетового облучения при терапии метотрексатом. Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (местная воспалительная реакция в ранее облученной области).

Иммунная система

Во время терапии метотрексатом могут возникать потенциально летальные оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*. При развитии у пациента симптоматики со стороны легких следует заподозрить возможность развития пневмоцистной пневмонии.

Метотрексат способен нарушать ответ на вакцинацию и искажать результаты иммунологических анализов. Вакцинация во время терапии метотрексатом может быть неэффективна. В связи с повышенным риском заражения, вакцинация живыми вакцинами не должна проводиться во время терапии метотрексатом.

Метотрексат следует применять с особой осторожностью у пациентов с активными инфекциями. Следует соблюдать осторожность при применении метотрексата у пациентов, подвергающихся воздействию таких возбудителей, как вирус ветряной оспы или вирус опоясывающего лишая.

Новообразования

У пациентов с быстро растущими опухолями метотрексат, как и другие цитостатические лекарственные препараты, может вызывать синдром лизиса опухоли. Проведение соответствующей поддерживающей медикаментозной терапии может предотвратить или облегчить это осложнение.

На фоне терапии малыми дозами метотрексата сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом, которые в некоторых случаях разрешались самостоятельно после отмены метотрексата, не требуя применения цитостатиков. При развитии лимфомы сначала следует прекратить терапию метотрексатом, и только если лимфома не разрешится самостоятельно, начать соответствующую необходимую терапию. В недавнем исследовании не было обнаружено увеличения частоты развития лимфом при лечении метотрексатом.

Использование метотрексата в высокодозных режимах рекомендуется только по утвержденным показаниям. Преимущество высокодозных режимов при других неопластических заболеваниях не установлено.

Заболевания скелетных мышц, соединительной ткани и костей

Применение метотрексата в сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития некроза мягких тканей или костей.

Фолиевая кислота

Дефицит фолата может увеличить токсичность метотрексата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия» Общей характеристики лекарственного препарата). Применение фолиевой или фолиновой кислоты может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопецию и повышение уровней ферментов печени).

Прежде чем принимать препараты фолиевой кислоты, рекомендуется проверить уровень витамина В₁₂, поскольку прием фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина В₁₂, особенно у пациентов старше 50 лет.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

В процессе терапии необходимо тщательное наблюдение пациента для своевременного выявления симптомов токсичности.

До начала терапии метотрексатом необходимо выполнить:

- развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов,
- определение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), билирубина, сывороточного альбумина,
- анализ показателей функции почек (при необходимости с определением клиренса креатинина),
- серологическое исследование на вирусы гепатитов (А, В, С),
- при необходимости следует исключить туберкулез и сделать рентгенографию органов грудной клетки.

При подозрении на наличие заболевания легких, а также при наличии исходных референтных показателей целесообразно исследовать функцию внешнего дыхания.

Необходимо регулярно контролировать сывороточные уровни метотрексата, особенно во время и после терапии высокими дозами (см. также раздел «Передозировка»). Так можно значительно снизить токсичность и вероятную летальность на фоне терапии метотрексатом.

В частности, риск развития повышенных уровней метотрексата или замедленного снижения его уровней имеют пациенты с плевральным выпотом, асцитом, непроходимостью желудочно-кишечного тракта, предшествующей терапией цисплатином, дегидратацией, сниженным показателем pH мочи или нарушением функции почек. Такие пациенты должны находиться под тщательным контролем. У некоторых пациентов может наблюдаться замедленное выведение метотрексата даже при отсутствии вышеуказанных состояний. Таких пациентов важно выявлять в течение первых 48 часов после начала терапии препаратом, поскольку в противном случае токсичность метотрексата может оказаться необратимой.

При терапии метотрексатом в дозах 100 мг/м^2 и более необходимо проводить терапию прикрытия с применением кальция фолината. Доза кальция фолината подбирается в зависимости от дозы метотрексата и длительности инфузии.

Терапию прикрытия с применением кальция фолината начинают в течение 42-48 часов после проведения терапии метотрексатом, уровни метотрексата контролируют как минимум через 24, 48 и 72 часа и, если требуется, далее с целью определения необходимой продолжительности терапии прикрытия с кальция фолином.

Во время терапии метотрексатом необходимо выполнять развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов (ежедневно или реже, но не менее одного раза в неделю).

Перед началом комбинированной терапии, включающей метотрексат в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должно быть выше минимальных значений, указанных в соответствующем протоколе (лейкоциты от $1 \times 10^9/\text{л}$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$).

Лейкопения, тромбоцитопения и снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов, как правило, наблюдаются через 5-13 дней после введения метотрексата (с восстановлением через 14-28 дней). Иногда отмечается двукратное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов: первое происходит через 4-7 дней, второе – через 12-21 день, после чего следует повышение.

Функциональные печеночные пробы, проверку функции почек, а также анализы мочи следует проводить через регулярные промежутки времени.

Преходящее повышение уровня трансаминаз в 2-3 раза выше верхней границы нормы отмечалось у 13-20% пациентов. Обычно это не требует изменения схемы лечения. Тем не менее, стойкие патологические изменения уровней печеночных ферментов и (или) снижение уровня сывороточного альбумина могут указывать на тяжелую гепатотоксичность. В случае стойкого повышения уровня печеночных ферментов следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или прерывания терапии. У пациентов с длительно существующими нарушениями функции печени метотрексат следует отменить в любом случае.

Определение уровня ферментов не позволяет достоверно прогнозировать развитие морфологически выявляемой гепатотоксичности, т.е., даже при нормальном уровне трансаминаз может отмечаться фиброз или реже цирроз печени, которые выявляются только гистологически.

Гистологическим изменениям, фиброзу и, реже, циррозу печени могут не предшествовать аномальные тесты функции печени. Бывают случаи цирроза печени при нормальных уровнях трансаминаз. Поэтому в дополнение к печеночным пробам следует рассмотреть неинвазивные методы диагностики для контроля функции печени. Биопсию печени

следует рассматривать в индивидуальном порядке, принимая во внимание сопутствующие заболевания пациента, историю болезни и риски биопсии.

Факторы риска гепатотоксичности включают предшествующее чрезмерное употребление алкоголя, стойкое повышение активности печеночных ферментов, заболевания печени в анамнезе, наследственные заболевания печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, предшествующее и длительное воздействие гепатотоксических препаратов или химических веществ, лечение метотрексатом.

Во время лечения метотрексатом нельзя применять другие гепатотоксические препараты, за исключением случаев крайней необходимости. Следует избегать употребления алкоголя (см. разделы 4.3 и 4.5).

У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические лекарственные препараты, следует проводить тщательный мониторинг активности печеночных ферментов.

Повышенная осторожность требуется у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как у них цирроз печени может развиваться без повышения трансаминаз.

При применении метотрексата возможно *ухудшение функции почек*. На 2-е и 3-е сутки терапии метотрексатом, особенно при применении высоких доз, рекомендуется проводить контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов с целью выявления нарушений выведения метотрексата на ранних этапах. Терапия метотрексатом может вызвать острую тяжелую почечную недостаточность с олигурией и (или) анурией и повышением уровня креатинина, что, вероятно, обусловлено преципитацией метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

Следует контролировать функцию почек, включая поддержание адекватной гидратации и подщелачивание мочи, измерение уровня метотрексата в сыворотке и мониторинг мочеиспускания.

При наличии признаков нарушения функции почек (например, выраженных нежелательных реакций при предшествующей терапии метотрексатом или непроходимости мочевыводящих путей) следует определять клиренс креатинина. Терапию высокими дозами метотрексата (>100 мг/м²) можно проводить только при нормальных значениях клиренса креатинина (>80 мл/мин) (см. разделы «Режим дозирования и способ применения» и «Противопоказания» Общей характеристики лекарственного препарата). Поскольку метотрексат выводится в основном почками, при снижении клиренса креатинина ожидается и снижение выведения метотрексата, что может привести к тяжелым нежелательным реакциям.

При повышении уровня креатинина дозу препарата следует снизить. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин терапию метотрексатом проводить нельзя. Терапия высокими дозами метотрексата (>100 мг/м²) противопоказана при уровне креатинина в сыворотке выше 176,8 мкмоль/л (2 мг/дл) и клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин (см. разделы «Режим дозирования и способ применения» и «Противопоказания» Общей характеристики лекарственного препарата). Терапию метотрексатом в дозах 100 мг/м² и выше нельзя начинать, если pH мочи ниже 7,0. Ощелачивание мочи следует контролировать путем регулярной оценки показателя pH мочи в течение как минимум первых 24 часов после начала применения препарата (pH равен или более 6,8). При терапии метотрексатом в высоких дозах необходимо обеспечить адекватную внутривенную гидратацию.

Лечение низкими дозами метотрексата не следует начинать при уровне креатинина в сыворотке >2 мг/дл и клиренсе креатинина <30 мл/мин.

Если существует вероятность нарушения функции почек или при пограничной функции почек (например, в пожилом возрасте) мониторинг следует осуществлять чаще. Это особенно важно, если применяются другие препараты, способные повлиять на выведение

метотрексата, оказать нефротоксическое действие (например, НПВП) или вызвать нарушение кроветворения.

При наличии факторов риска (таких как нарушение функции почек, в т.ч. легкое) совместное применение НПВП с метотрексатом не рекомендуется. Следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы и высоких доз метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Состояния, ведущие к дегидратации, такие как рвота, диарея или стоматит, могут усиливать токсичность метотрексата вследствие повышения его уровней. В таких случаях применение метотрексата следует приостановить до исчезновения симптомов.

Необходимо выполнять *ежедневный осмотр полости рта и зева* на предмет изменений слизистой.

Особенно строгое наблюдение требуется за состоянием пациентов после предшествующей интенсивной лучевой терапии, с ослабленным общим состоянием, а также пациентов подросткового и пожилого возраста.

В начале терапии, при изменении дозы препарата или в периоды высокого риска повышения уровней метотрексата (например, при дегидратации, нарушении функции почек, дополнительном применении или увеличении дозы сопутствующих препаратов, таких как НПВП) могут потребоваться более частые обследования.

Применение у детей (старше 3 лет) и подростков

Ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности применения у детей младше 3 лет не рекомендуется.

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата для лечения детей и подростков. Лечение следует проводить в соответствии с протоколами терапии, разработанными специально для педиатрии.

У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) может наблюдаться тяжелая нейротоксичность на фоне применения метотрексата в средних дозах (1 г/м^2), что наиболее часто проявляется в виде генерализованного или фокального эпилептического припадка. У симптоматических пациентов при диагностической визуализации наблюдались лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатическая кальцификация.

Применение у пожилых пациентов

Особая осторожность также требуется при лечении пациентов старшего возраста. Пациентов следует часто обследовать на предмет ранних признаков токсичности. Клиническая фармакология метотрексата у пожилых пациентов полностью не изучена. Дозу метотрексата следует корректировать в соответствии с функцией печени и почек, которые в пожилом возрасте обычно снижены. Для пациентов старше 55 лет были разработаны частично модифицированные протоколы терапии, например, для лечения ОЛЛ.

Фертильность

Во время терапии метотрексатом и непосредственно после ее окончания наблюдалось нарушение фертильности за счет воздействия на сперматогенез и оогенез, олигоспермия, менструальные нарушения и аменорея. Эти эффекты, по-видимому, являются обратимыми и исчезают после прекращения терапии.

Тератогенность

Метотрексат эмбриотоксичен, вызывает выкидыши и врожденные пороки развития. Поэтому до начала терапии с пациентами детородного возраста женского и мужского пола необходимо обсудить возможные риски воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация» Общей характеристики лекарственного препарата).

Женщины детородного возраста во время лечения и в течение 6 месяцев после терапии метотрексатом должны применять надежные методы контрацепции.

Беременность должна быть исключена перед началом терапии.

Применение у мужчин

Метотрексат может проявлять генотоксичность. Поэтому мужчинам во время лечения метотрексатом и в течение не менее 6 месяцев после него рекомендуется избегать зачатия ребенка и применять надежные методы контрацепции. Поскольку лечение метотрексатом может приводить к тяжелым и, возможно, необратимым нарушениям сперматогенеза, до начала терапии мужчинам рекомендуется обратиться за консультацией по поводу возможности консервации спермы (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация» Общей характеристики лекарственного препарата).

Передозировка.

Имеются сообщения о случаях передозировки метотрексатом после перорального, а также после внутривенного, внутримышечного или интратекального применения.

Симптомы

При пероральной передозировке недельная доза препарата ошибочно принималась как ежедневная суточная (в виде разовой дозы или в несколько приемов), иногда со смертельным исходом; в этих случаях также сообщали о сепсисе, септическом шоке, тяжелой почечной недостаточности и апластической анемии.

Симптомы после пероральной или внутривенной передозировки включают лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, миелосупрессию, воспаление слизистых оболочек (мукозит), стоматит, язвы слизистой ротовой полости, тошноту, рвоту, язвы и кровотечения в ЖКТ. В некоторых случаях признаки интоксикации отсутствовали. Существуют сообщения о смертельных случаях передозировки в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

После интратекальной передозировки часто возникают симптомы со стороны центральной нервной системы, связанные с головной болью, тошнотой и рвотой, судорогами или судорогами и острой токсической энцефалопатией. В некоторых случаях никаких симптомов не наблюдалось. В других случаях интратекальная передозировка была фатальной, также сообщалось о вклинении головного мозга, связанном с повышением внутричерепного давления и острой токсической энцефалопатией.

Терапевтические меры в случае передозировки

Для нейтрализации нежелательных токсических эффектов используется кальция фолинат.

а) Для профилактики нежелательных эффектов лечение метотрексатом в дозах от 100 мг/м² должно сопровождаться введением кальция фолината. Для определения дозы и длительности применения кальция фолината в качестве антидота см. специальную профессиональную литературу.

б) Лечение симптомов интоксикации при терапии низкими дозами метотрексата (разовая доза метотрексата <100 мг/м² площади поверхности тела), которые могут быть связаны с дефицитом тетрагидрофолиевой кислоты: немедленно ввести 6-12 мг кальция фолината внутривенно или внутримышечно. Затем несколько раз (не менее 4 раз) ту же дозу с интервалом 3-6 часов.

Относительно интенсификации антидотного эффекта кальция фолината при замедленном выведении метотрексата во время терапии средними и высокими дозами метотрексата см. специальную профессиональную литературу.

Эффективность кальция фолината снижается с увеличением интервала между применением метотрексата и кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и длительности введения кальция фолината необходимо отслеживать уровень метотрексата в сыворотке.

В случае тяжелой передозировки могут потребоваться гидратация и ощелачивание мочи во избежание осаждения метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах.

Если интоксикация вызвана значительно замедленным выведением (уровни метотрексата в сыворотке!), как например, в результате острой почечной недостаточности, можно рассмотреть проведение гемодиализа и/или гемоперфузии. Эффективный клиренс метотрексата может быть достигнут путем гемодиализа с использованием высокой скорости потока диализата. Ни стандартный гемодиализ, ни перитонеальный диализ не продемонстрировали эффекта в улучшении элиминации метотрексата.

При передозировке при интратекальном введении системно вводятся (**не интратекально!**) большие дозы кальция фолината, проводится щелочной диурез, быстрый дренаж спинномозговой жидкости и вентрикулолюмбальная перфузия.

Несовместимость

Препарат Метотрексат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном инфузионном мешке или флаконе.

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Приготовление раствора лекарственного препарата 1-2% концентрации

Растворение и любое последующее разведение лекарственного препарата необходимо проводить с использованием асептической техники в специально оборудованном месте. Готовить раствор рекомендуется непосредственно перед введением.

Содержимое флакона восстанавливают в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. Концентрация метотрексата в полученном растворе составляет 20 мг/мл (~2% раствор).

Для получения 1% раствора: полученный после восстановления лиофилизата в 50 мл натрия хлорида раствор с концентрацией 20 мг/мл (~2% раствор), следует разбавить изотоническим раствором натрия хлорида (0,9%) в соотношении 1:1.

Инструкция по обращению

Обращение медицинского персонала с метотрексатом требует соблюдения строгих мер предосторожности, гарантирующих защиту сотрудника и рабочего помещения.

Приготовление растворов для инъекций противоопухолевых препаратов должно проводиться специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и особенно – защиту здоровья работающего с ними персонала. Для этого требуется специально предназначенное для этих целей помещение, в котором запрещается курить, есть или принимать пищу.

Персонал должен быть обеспечен соответствующей защитной одеждой, включая халаты с длинными рукавами, защитные маски, шапочки, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, стерильные простыни для защиты рабочего стола, контейнеры и мешки для сбора отходов.

С экскрементами и рвотными массами следует обращаться с осторожностью.

Беременные женщины не должны работать с препаратом.

Со всеми поврежденными контейнерами нужно обращаться, соблюдая те же меры предосторожности, что и с загрязненными отходами. Загрязненные отходы следует сжигать в пригодных для этого твердых контейнерах, снабженных соответствующими надписями.

При попадании раствора на кожу, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

При попадании раствора на слизистые оболочки, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

Утилизация

Остатки лекарственного препарата и материалы, которые использовались для растворения, разбавления и введения метотрексата, должны быть уничтожены в

соответствии с требованиями действующего законодательства в отношении удаления токсических отходов.