

## **Состав**

*действующее вещество:* метотрексат;

1 мл раствора содержит метотрексата 25 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия гидроксид, натрия хлорид, натрия гидроксида раствор, кислота соляная разведенная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный желтый раствор, который практически не содержит видимых частиц.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические средства. Антиметаболиты. Структурные аналоги фолиевой кислоты. Код АТХ L01B A01.

## **Фармакодинамика**

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и относится к цитотоксическим средствам класса антиметаболитов. Он действует во время S-фазы клеточного цикла и конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, предотвращая таким образом восстановление дигидрофолата к тетрагидрофолата, что необходимо для синтеза ДНК и репликации клеток.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция.* После парентерального применения метотрексат обычно полностью поглощается. После инъекции пик концентрации метотрексата в сыворотке крови достигается через 30-60 минут.

*Распределение.* После внутривенного применения интерстициальный объем распределения составляет примерно 0,18 л / кг (18% массы тела) и в стационарном состоянии - примерно 0,4-0,8 л / кг (40-80% массы тела).

Метотрексат медленно проникает в интерстициальные жидкости, такие как плевральный выпот и асцит, после чего стабилизация плазменной концентрации метотрексата достигается через 6:00. Метотрексат конкурирует с

редуцированными фолатами за активный транспорт через клеточные мембраны. При сывороточной концентрации более 100 мкмоль пассивная диффузия становится главным путем, благодаря которому достигаются эффективные внутриклеточные концентрации. В сыворотке крови около 50% метотрексата связано с белками. Метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер в терапевтических концентрациях после приема или парентерального применения. Высокие концентрации могут быть достигнуты в цереброспинальной жидкости при интратекальном применении.

*Метаболизм.* После абсорбции метотрексат метаболизируется в печени и внутриклеточно в полиглутаминовани формы, могут снова быть превращены в метотрексат с помощью ферментов гидролаз. Эти полиглутаматы действуют как ингибиторы дигидрофолатредуктазы и тимидилатсинтетазы.

Незначительные количества полиглутаматив метотрексата могут оставаться в тканях в течение длинных периодов времени. Содержание и длительный эффект данных активных метаболитов различаются в разных клетках, тканях и опухолей. При обычной дозе незначительное количество может метаболизироваться в печени в 7-гидроксиметотрексат. Накопление этого неактивного метаболита может стать важным при лечении высокими дозами. Водная растворимость 7-гидроксиметотрексат от 3 до 5 раз ниже, чем оригинальной молекулы. Период полувыведения метотрексата составляет примерно 3-10 часов у больных, лечившихся по поводу псориаза, и при терапии новообразований низкими дозами (менее 30 мг / м<sup>2</sup>). У пациентов, получающих метотрексат в высоких дозах, период полувыведения составляет 8-15 часов.

*Экскреция.* Выведение происходит, прежде всего, путем экскреции почками и зависит от дозы и пути применения. При внутривенном введении 44-100% дозы выводится в неизменном виде с мочой в пределах 24 часов. 10% или меньше дозы выделяется с желчью. Подтверждена желудочно-печеночная рециркуляция метотрексата. Почечная экскреция происходит путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой экскреции. Нелинейная элиминация благодаря поглощению при ренальной канальцевой реабсорбции наблюдалась у больных псориазом при дозах 7,5-30 мг. Снижена функция почек, как и сопутствующий прием лекарственных средств, также подлежат канальцевой секреции (таких как слабые органические кислоты), могут значительно увеличить концентрацию метотрексата в сыворотке крови. Отмечается корреляция между клиренсом метотрексата и клиренсом эндогенного креатинина. Клиренс метотрексата существенно меняется и, как правило, уменьшается при высоких дозах. Было показано, что замедление клиренса является одним из главных факторов, ответственных за метотрексата. Метотрексата в нормальной ткани быстрее зависима от длительности экспозиции, чем от полученной пиковой концентрации. Если у пациента отмечается задержка элиминации вследствие

нарушенной функции почек, выпота в трансцеллюлярную жидкость или в связи с другой причиной, сывороточная концентрация метотрексата может оставаться высокой в течение длительного периода времени.

Риск токсичности при применении высоких доз или при задержке элиминации уменьшается при применении кальция фолината в течение последней фазы элиминации метотрексата из плазмы. По растворимости метотрексата в почках, то при лечении высокими дозами риск преципитации выше при  $\text{pH} < 7$ . Поэтому при применении высоких доз метотрексата гипергидратация и ощелачивания мочи рекомендуются для предотвращения нефротоксичности.

Фармакокинетический контроль за концентрацией метотрексата в сыворотке крови может быть полезным в случае наблюдения за больными с увеличенным риском токсичности метотрексата и в случае необходимости в коррекции токсических эффектов с помощью приема кальция фолината.

## **Показания**

Трофобластические опухоли (хориокарцинома, хориоаденома, пузырный занос), острый лимфобластный лейкоз, нейрорлейкоз, остеосаркома, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, запущенный рак головы и шеи, рак молочной железы, запущенные стадии грибкового микоза, тяжелые формы псориаза, тяжелые случаи ревматоидного артрита.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, период беременности (при применении по онкологическим показаниям) и кормления грудью, неудовлетворительное состояние питания, значительные нарушения функции печени (уровень билирубина  $> 85,5$  мкмоль / л), значительные нарушения функции почек (клиренс креатинина  $< 20$  мл / мин), нарушения со стороны системы кроветворения (в частности гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия), злоупотребление алкоголем, легочная токсичность, вызванная действием метотрексата, тяжелые, острые или хронические инфекции (например, туберкулез или СПИД), иммунодефицитное состояние (при применении у пациентов с псориазом или ревматоидным артритом), стоматит, изъязвления слизистой оболочки ротовой полости или пищеварительного тракта, вакцинация живыми вакцинами в период лечения метотрексатом.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Следует с осторожностью сочетать метотрексат с потенциально гепатотоксическими веществами (такими как алкоголь, лефлуномид, азатиоприн, сульфасалазин, метамизол).*

При комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом частота развития панцитопенией и гепатотоксических эффектов увеличивается. Комбинированное лечение метотрексатом и ретиноидами, например ацитретин или Этретинат, увеличивает риск развития гепатотоксичности.

Риск гепатотоксического действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления алкоголя.

Пероральные антибиотики (включая тетрациклин, хлорамфеникол и антибиотики широкого спектра действия, не абсорбируются организмом, так называемые кишечные антисептики) могут уменьшать абсорбцию метотрексата или влиять на энтерогепатическую циркуляцию вследствие ингибирования микрофлоры кишечника или угнетение бактериального метаболизма.

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин и Цефалотин могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и пищеварительный тракт.

Пробенецид, слабые органические кислоты (например петлевые диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять выведение метотрексата (снижая канальцевую секрецию метотрексата), вследствие чего может расти его концентрация в сыворотке крови и усиливаться гематологическая токсичность. Риск токсических эффектов также возрастает при комбинированного применения метотрексата в низких дозах и нестероидных противовоспалительных препаратов или салицилатов. Потенциальная токсичность метотрексата особенно увеличивается при одновременном применении НПВП и мочегонных препаратов. В ревматологии обычно следует применять комбинацию метотрексата в небольших дозах с нестероидными противовоспалительными средствами. Следует внимательно наблюдать за состоянием больного при одновременном применении этих препаратов.

Связан с белками плазмы крови метотрексат может вытесняться салицилатами, нестероидными противовоспалительными средствами (например, фенилбутазоном), сульфаниламидами, гипогликемическими средствами, диуретиками, фенитоином, барбитуратами, транквилизаторами, оральными контрацептивами, тетрациклинами, хлорамфениколом, производными амидопирин, п-аминобензойной кислоты, доксорубицином, блеомицин,

циклофосфамидом, аминогликозидами, аллопуринолом, винкристином, гидрокортизоном, преднизолоном, аспарагиназой и цитозином арабинозида. Это приводит к повышению уровня несвязанного метотрексата в плазме крови. При повышении концентрации в плазме несвязанного метотрексата могут усиливаться токсические гематологические эффекты.

Не следует назначать нестероидные противовоспалительные средства до или во время лечения высокими дозами метотрексата (> 10 мг метотрексата в неделю). Зафиксировано летальные исходы вследствие тяжелых гематологических расстройств и кровотечения, которые связаны с одновременным назначением высоких доз метотрексата и некоторых нестероидных противовоспалительных средств.

Следует с осторожностью сочетать высокие дозы метотрексата с потенциально нефротоксичными препаратами (цисплатин).

При одновременном применении препаратов, которые могут вызвать побочные эффекты на костный мозг (например, сульфаниламиды, триметоприм / сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), следует учитывать возможность развития более выраженных гематологических нарушений.

При применении в комбинации с другими цитостатическими препаратами возможна фармакодинамическая взаимодействие, проявляется в повышении терапевтической активности и усилении токсичности.

У пациентов, проходящих лучевую терапию, возможно взаимодействие с радиоактивными веществами.

Пациентам, принимающим метотрексат, не следует проводить вакцинации живыми вакцинами. Частичный или полный защита обеспечивается инактивированными вакцинами.

За счет возможного влияния на иммунную систему применения метотрексата может привести к получению некорректных результатов вакцинации и лабораторных тестов (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции).

Витаминные растворы, содержащие фолиевую кислоту, могут уменьшить эффективность системно применяемого метотрексата. Высокие дозы фолината кальция могут уменьшить эффективность интратекально введенного метотрексата. Недостаток фолиевой кислоты может усилить токсичность метотрексата.

В некоторых случаях сообщали о потенцировании угнетения костного мозга у пациентов, леченных метотрексатом в комбинации с антагонистами фолиевой кислоты (триметоприм, сульфаметоксазол). Не рекомендуется применение метотрексата в сочетании с сульфаниламидами.

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина.

Во время лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, кофеинсодержащие напитки, черный чай), поскольку это может уменьшить эффективность метотрексата из-за возможного взаимодействия метотрексата и метилксантинов.

Метотрексат повышает уровни меркаптопурина в плазме крови. Таким образом, при применении такой комбинации может возникнуть необходимость в коррекции дозы.

Комбинацию метотрексата с иммуномодулирующими агентами следует применять с осторожностью, особенно при ортопедической хирургии, когда повышается восприимчивость к инфекции.

При комбинированном применении с другими противоревматическими препаратами (например солями золота, пенициламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприн, циклоспорин) токсическое действие метотрексата обычно не усиливается.

При одновременном применении метотрексата и ингибиторов протонной помпы (например, омепразола, пантопразола) может наблюдаться взаимодействие. Омепразол может снижать почечный клиренс метотрексата, а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексат, что может сопровождаться развитием миалгии и тремора.

При комбинированном применении с сульфасалазином действие может потенцироваться вследствие угнетения синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином (в результате чего может расти частота побочных эффектов).

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и флуклоксацилином, антиконвульсантами и 5-фторурацилом.

В случае одновременного применения с другими цитостатиками клиренс метотрексата может снижаться.

Средства для анестезии на основе закиси азота могут усиливать влияние метотрексата на метаболическое превращение фолиевой кислоты, следствием

чего является непрогнозируемое угнетение функций костного мозга высокой степени тяжести, стоматит и, в случае интратекального введения, тяжелая прогнозируемая нейротоксичность. Хотя этот эффект можно уменьшить путем введения фолината кальция, следует избегать одновременного применения закиси азота и метотрексата.

Холестирамин может усиливать внепочечным выведение метотрексата за счет вмешательства в процесс печеночной циркуляции.

При проведении лучевой терапии в период получения пациентом метотрексата возможно увеличение риска некроза мягких тканей и костей.

## **Особенности применения**

Лечение метотрексатом должно осуществляться под наблюдением опытного врача-онколога.

Во время терапии метотрексатом пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и побочных эффектов. Учитывая риск тяжелых или даже летальных токсических реакций, пациентов необходимо детально проинформировать о возможных осложнениях и рекомендованных мер.

Прекращение приема метотрексата не всегда приводит к полной регрессии нежелательных эффектов.

Обязательным условием лечения метотрексатом является определение уровней метотрексата в сыворотке крови.

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях организма («третье пространство»), таких как асцит или плевральный выпот, продолжительность периода полувыведения метотрексата из плазмы крови увеличивается.

Необходимо устранение плеврального выпота или асцита до начала терапии с применением метотрексата. При наличии плеврального экссудата или асцита необходимо провести дренирование до начала лечения метотрексатом. Если это невозможно, терапию метотрексатом не следует назначать.

Кровь и лимфатическая система

Метотрексат может подавлять гемопоэз, вызывая анемию, апластической анемией, панцитопению, лейкопению, нейтропению и/или тромбоцитопению.

При лечении опухолевых заболеваний терапию метотрексатом следует продолжать, только если потенциальная польза перевешивает риск тяжелой миелосупрессии. Первыми признаками этих опасных для жизни осложнений могут быть: лихорадка, боль в горле, язвы слизистой оболочки полости рта, гриппоподобные симптомы, сильное истощение, носовые и кожные кровотечения. Во время длительной терапии у пациентов пожилого возраста наблюдалась мегалобластная анемия.

Метотрексат не следует применять при наличии язвенной болезни или язвенного колита (см. Раздел «Противопоказания»).

После лечения лекарственными средствами с кумулятивной миелотоксичностью или после применения лучевой терапии, повлияло на функционирование костного мозга, следует учитывать нарушение работы костного мозга, а именно повышение чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением гемопоэтической системы. При проведении длительной терапии с применением метотрексата необходимо проведение биопсии костного мозга.

В случае острого лимфобластного лейкоза метотрексат может вызвать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки в результате разрушения лейкозных клеток).

#### Функция печени

Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения не следует без крайней необходимости назначать другие гепатотоксические препараты. Также необходимо избегать или в значительной степени ограничить потребление алкоголя.

Метотрексат может вызвать острый гепатит и хронический, с возможным летальным исходом, печеночную токсичность (фиброз, цирроз), но обычно только после длительного применения. Часто наблюдается стойкое повышение активности печеночных ферментов, обычно является временным и бессимптомным и не является предварительным признаком дальнейшего заболевания печени.

Метотрексат может привести к реактивации инфекции гепатита В или ее осложнения, или обострение гепатита С с летальным исходом в некоторых случаях. Некоторые случаи реактивации гепатита В наблюдались после отмены метотрексата. Поэтому пациентам с гепатитом В или С в анамнезе следует проводить клинические и лабораторные исследования, чтобы определить целесообразность терапии метотрексатом.



Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными, хроническими инфекциями (такими как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за их возможную активацию.

Особая осторожность требуется при проведении терапии пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом, поскольку есть сообщения об отдельных случаях развития цирроза печени на фоне терапии с применением метотрексата без предварительного повышения активности трансаминаз.

#### Функция почек

Из-за снижения экскреции метотрексата лечения пациентов с нарушением функции почек следует проводить с повышенной осторожностью и в низких дозах (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Во время лечения метотрексатом функции почек может ухудшаться, что сопровождается увеличением уровней определенных лабораторных показателей (уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это, вероятно, обусловлено выпадением осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах.

Нарушения, которые приводят к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут усиливать токсическое действие метотрексата за счет повышенного уровня действующего вещества. В этих случаях следует провести поддерживающую терапию, а лечение метотрексатом следует прекратить до исчезновения симптомов.

#### Со стороны желудочно-кишечного тракта

Нарушения, является причиной обезвоживания организма, такие как рвота, диарея, стоматит, могут повышать токсическое воздействие метотрексата вследствие увеличения его концентрации. В таких случаях дальнейшее проведения терапии следует временно прервать до устранения таких симптомов. Очень важно выявить пациентов с возможным увеличением концентрации метотрексата в течение 48 часов после введения, поскольку в противном случае токсическое воздействие метотрексата может быть необратимым. Диарея и язвенный стоматит могут быть проявлениями токсического воздействия и требуют временного прекращения дальнейшей терапии, в противном случае возможен геморрагический энтерит и летальный исход через перфорацию стенки кишечника.

В случае рвота с примесью крови, черного цвета стула или наличии в испражнениях крови дальнейшую терапию следует отменить.

## Нервная система

После введения метотрексата у пациентов, которым проводилась краниальная лучевая терапия, наблюдалась лейкоэнцефалопатия.

Хроническая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась у пациентов, которым проводилось повторное лечение метотрексатом в высоких дозах с применением кальция фолината без предварительной краниальной лучевой терапии.

Есть данные, что комбинированное применение краниального облучения одновременно с интратекально введением метотрексата повышает частоту развития лейкоэнцефалопатии (см. Также раздел «Побочные реакции»).

После интратекального введения метотрексата следует наблюдать за пациентами для выявления признаков нейротоксичности (возбуждение нервной системы, например менингит, преходящий или постоянный паралич или энцефалопатия).

Случаи тяжелых неврологических побочных эффектов от головной боли до паралича, комы и инсульта наблюдались у подростков и молодых пациентов, получавших метотрексат в сочетании с цитарабином.

Во время терапии метотрексатом в высоких дозах наблюдался переходный острый неврологический синдром, который может проявляться, в частности, через поведенческие аномалии, локальные сенсомоторные симптомы (включая временную слепоту) и аномальные рефлексy. Точная причина не установлена.

## Функция легких

Метотрексат следует применять с большой осторожностью при лечении пациентов с нарушением функции легких.

Легочные осложнения, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой непродуктивный кашель, лихорадка, общее недомогание, кашель, боль в груди, одышка, гипоксемия и обнаружен на рентгенограмме грудной клетки инфильтрат или неспецифическая пневмония, возникающих при лечении метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасное и, возможно, летальное поражение. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, не всегда являются полностью обратимыми. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, такие, как пневмонит, могут начинаться внезапно и на любом этапе терапии, не всегда проходят полностью, и наблюдались при применении метотрексата всеми терапевтическими дозами (в том числе низкой дозой, по 7,5 мг/нед) . Кроме того, на фоне приема метотрексата сообщалось о легочной альвеолярной кровотечение при ревматических и подобных

показаниях. Это явление также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. Следует учитывать результаты экспресс-тестов при подозрении на легочную альвеолярную кровотечение для подтверждения диагноза.

Токсическое воздействие на кожу.

Сообщалось о развитии тяжелых, иногда с летальным исходом, кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) после однократного или длительного применения метотрексата.

Псориазические поражения могут обостряться после УФ-облучения при сопутствующей терапии метотрексатом. Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (рецидив побочных эффектов лучевой терапии).

Иммунная система

В период терапии с применением метотрексата возможные оппортунистические инфекции, в том числе плазмоклеточная пневмония, может привести к летальному исходу. При наличии у пациента симптомов нарушений легочных функций следует привлечь во внимание возможность наличия плазмоклеточных пневмонии.

Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Особая осторожность необходима при лечении метотрексатом пациентов с прогрессирующими инфекциями. Метотрексат противопоказан пациентам с синдромами иммунодефицита, которые очевидны или подтверждены результатами лабораторных тестов. Кроме этого, с осторожностью следует применять метотрексат пациентам с инфекциями, которые вызывают ветряную оспу и опоясывающий лишай.

Новообразования

У пациентов с быстрорастущими опухолями метотрексат, как и другие цитостатические лекарственные средства, может вызвать синдром лизиса опухоли. Проведение соответствующей поддерживающей медикаментозной терапии может предотвратить развитие или уменьшить проявления данных осложнений.

Метотрексат может повышать риск развития новообразований (преимущественно лимфом). Злокачественные лимфомы могут развиваться и у пациентов, получающих метотрексат в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить, если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, следует назначить терапию цитотоксическими препаратами.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

В случае проведения лучевой терапии на фоне приема метотрексата повышается риск некроза мягких тканей или костей.

Препараты фолиевой кислоты

Дефицит фолиевой кислоты может повысить токсичность метотрексата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Витаминные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут снижать токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопеция и повышение активности печеночных ферментов).

Перед приемом лекарственных средств, содержащих фолиевую кислоту, рекомендуется проверять содержание витамина В12, поскольку применение фолатов может маскировать дефицит витамина В12, особенно у лиц старше 50 лет.

Рекомендуемые исследования и меры предосторожности

Состояние пациентов, принимающих метотрексат, следует тщательно контролировать с целью немедленного выявления токсических эффектов.

Перед началом лечения метотрексатом или при продолжении терапии после перерыва необходимо проводить анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, активности печеночных ферментов, билирубина, альбумина сыворотки крови, анализ на выявление гепатита (А, В, С), а также рентгенографическое обследование органов грудной клетки и функциональные почечные тесты. При наличии клинических показаний назначать исследования с целью исключения туберкулеза и гепатита. В случае подозрения на заболевание легких (например, интерстициальная пневмония) следует проводить проверку функции легких, особенно при наличии результатов предварительно проведенных анализов.

В зависимости от дозировки или примененного протокола терапии, необходимо проводить регулярные проверки уровня метотрексата в сыворотке крови, в частности во время и после терапии высокими дозами метотрексата (см. Также раздел «Передозировка»). Корректировка дозы метотрексата и проведения защитной терапии позволяет значительно снизить токсичность и потенциальную смертность на фоне лечения метотрексатом. Пациенты, страдающие плевральный выпот, асцит, дегидратации, снижение рН мочи, обструкцию желудочно-кишечного тракта, которым проводилась предыдущая терапия цисплатином, или пациенты с нарушением функции почек имеют повышенный риск увеличения или медленного снижения уровней метотрексата в сыворотке крови. Состояние таких пациентов следует тщательно контролировать.

У некоторых пациентов возможно также замедленное выведение метотрексата без указанных выше причин. В течение 48 часов после введения препарата важно проверять концентрацию метотрексата, поскольку ее увеличение может привести к необратимой токсичности метотрексата.

При введении метотрексата в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> ППТ следует проводить защитную терапию Кальциумфолинат. В зависимости от дозы метотрексата и продолжительности инфузии следует применять различные дозы кальция фолината для защиты нормальных клеток от токсического действия метотрексата.

Надлежащую защитную терапию Кальциумфолинат следует начинать в течение 42-48 часов после введения метотрексата. Итак, следует контролировать уровень метотрексата минимум через 24, 48 и 72 часов и, в случае необходимости продолжать контролировать для определения продолжительности защитной терапии Кальциумфолинат.

Во время терапии метотрексатом необходимо проводить полный анализ крови с дифференциальным анализом крови, включая подсчет тромбоцитов и лейкоцитов (ежедневно или еженедельно).

К началу комбинированной терапии, включая прием метотрексата в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должна быть выше минимальных значений, указанных в соответствующем протоколе лечения (лейкоциты от 1000 до 1500/мкл, тромбоциты от 50000 до 100000/мкл).

Максимальное снижение уровня циркулирующих лейкоцитов, гранулоцитов нейтрофилов и тромбоцитов обычно наблюдается через 5-13 дней после введения метотрексата (феномен рикошета отмечается через 14-28 дней). Иногда регистрируют два максимальных снижения уровня лейкоцитов и гранулоцитов нейтрофилов, первое - через 4-7 дней, а второе - через 12-21 день с последующим

феноменом рикошета.

Регулярно следует проводить функциональные почечные и печеночные пробы, а также анализ мочи.

Сообщалось о транзиторное повышение уровня трансаминаз (до 2-3 раз выше верхней границы нормы) у некоторых пациентов. В случае стойкого повышения активности печеночных ферментов необходимо снижать дозы или прекращать лечение метотрексатом.

Пробы для определения активности ферментов не позволяют надежно прогнозировать морфологические изменения вследствие гепатотоксического воздействия, то есть даже при нормальных уровнях трансаминаз, имеющийся фиброз можно определить только по результатам гистологического анализа, или, реже, имеющийся цирроз печени.

Следует контролировать уровень креатинина, мочевины и электролитов, особенно при применении метотрексата в высоких дозах, на 2-й и 3-й день для выявления любого возможного нарушения выведения метотрексата на ранней стадии.

Если есть признаки нарушения функции почек (выраженные побочные эффекты предшествующей терапии метотрексатом или непроходимость мочевых путей), необходимо определить клиренс креатинина. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только, если уровень креатинина находятся в пределах нормы.

Если уровень креатинина увеличиваются, дозу следует уменьшить. В случае повышения уровня креатинина в сыворотке крови до уровня более 2 мг/мл дальнейшую терапию с применением метотрексата проводить не следует. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, больных пожилого возраста). Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими выведение метотрексата, оказывают неблагоприятное воздействие на почки (в частности НПВП) или на систему кроветворения.

Во время проведения инфузии метотрексата следует контролировать секрецию мочи и pH мочи. Для снижения почечной токсичности и предупреждения развития почечной недостаточности при лечении высокими дозами метотрексата следует внутривенно вводить достаточное количество жидкости и пидлужуваты мочу (pH мочи  $\geq 7$ ).

Ежедневно следует проводить обследование ротовой полости и горла для выявления изменений слизистых оболочек.

Следует проводить тщательный контроль состояния пациента в случае предварительной интенсивной лучевой терапии, ухудшение общего состояния, а также у подростков или пациентов пожилого возраста.

Чаще следует проверять состояние в начале лечения, при коррекции дозы или в случае повышенного риска увеличения уровня метотрексата (например, дегидратация, нарушение функции почек, дополнительные сопутствующие лекарственные средства или увеличение количества сопутствующих лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные средства).

#### Применение детям

При применении метотрексата детям и подросткам следует соблюдать осторожность и использовать соответствующие специально разработанные для детей протоколы лечения. У детей с острым лимфобластным лейкозом тяжелая нейротоксичность может наблюдаться после лечения умеренно высокими дозами (1 г/м<sup>2</sup> ППТ) метотрексата. Он часто рассматривается как генерализованный или очаговый эпилептический приступ. В симптоматических больных при диагностической визуализации обычно наблюдалась лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатической кальцификация.

#### Применение у пациентов пожилого возраста

При лечении пациентов пожилого возраста необходима особая осторожность. Пациенты следует регулярно наблюдать для выявления ранних признаков токсичности. Клиническая фармакология метотрексата у пациентов пожилого возраста полностью не изучена. Дозу метотрексата следует корректировать в зависимости от состояния функции почек и печени. Дозу снизить учитывая пожилой возраст. Для пациентов пожилого возраста (старше 55 лет) были разработаны частично модифицированные протоколы, например, для лечения острого лимфобластного лейкоза.

#### Репродуктивная функция

Сообщалось, что метотрексат может вызывать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея во время терапии и в течение непродолжительного периода после ее прекращения, что может привести к нарушению фертильности, вызывая нарушения овогенеза и сперматогенеза во время лечения. Эти эффекты являются обратимыми после прекращения терапии препаратом.

Тератогенность - репродуктивный риск

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, выкидыши и внутриутробные патологии у людей. Итак, врач должен предупредить женщин репродуктивного возраста о возможном влиянии на репродуктивную функцию, выкидыши и врожденные пороки развития плода (см. Раздел «Побочные реакции»). Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения, а также в течение шести месяцев после окончания терапии метотрексатом.

#### Применение мужчинам

Метотрексат может проявлять генотоксичность. Поэтому мужчины должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения, а также в течение шести месяцев после окончания терапии метотрексатом. Поскольку метотрексат может привести к серьезному и потенциально необратимому нарушению сперматогенеза, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы до начала терапии (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Растворы для инфузий с концентрацией метотрексата 0,1 мг/мл или 3 мг/мл, приготовленные путем разведения метотрексата «Эбеве» 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы, 10% раствором глюкозы, а также лактатным раствором Рингера, является физически и химически стабильными в течение не менее 24 часов при хранении в защищенном от света месте при температуре  $5 \pm 3$  °C или комнатной температуре (20-25 °C).

С микробиологической точки зрения раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после приготовления.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть, по сути, является таким, что не содержит натрия.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Учитывая то, что метотрексат может вызвать утомляемость, сонливость, головокружение, расстройства зрения, парез и гемипарез, препарат оказывает слабая или умеренная неблагоприятное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Пациентов следует проинформировать о необходимости соблюдать осторожность при начале терапии метотрексатом, а при наличии воздействия необходимо избегать потенциально опасной деятельности, такой как управление автотранспортом или другими механизмами.



## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Женщины репродуктивного возраста / Контрацепция у женщин*

В период лечения метотрексатом женщинам не следует беременеть. Необходимо пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии метотрексатом. Перед началом лечения женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод и необходимо исключить беременность надлежащими методами, такими как тест на беременность. В период лечения тесты на беременность необходимо проводить в случае клинической необходимости (например, после любого перерыва контрацепции).

### *Контрацепция у мужчин*

Нет данных по содержанию метотрексата в сперме. В исследованиях на животных было обнаружено генотоксичность метотрексата, поэтому риск воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не свидетельствуют о повышенном риске пороков развития или выкидыша после воздействия небольших доз метотрексата (менее 30 мг в неделю) на организм отца. Данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития или выкидыша после воздействия более высоких доз на организм отца.

В качестве меры пресечения, поло активным пациентам мужского пола или их партнерши рекомендуется пользоваться надежными методами контрацепции в период лечения пациента мужского пола и по меньшей мере в течение 6 месяцев после окончания терапии метотрексатом. Мужчинам не следует быть донорами спермы в период лечения или в течение 6 месяцев после отмены метотрексата.

### *Беременность*

Применение метотрексата за неонкологическими показаниям в период беременности противопоказано. Если пациентка все же забеременеет в период лечения метотрексатом или в течение 6 месяцев после окончания лечения, ее необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод. Также необходимо проводить ультразвуковые исследования для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных было выявлено репродуктивной токсичности метотрексата, особенно в I триместре. Было выявлено тератогенное действие метотрексата, сообщали о смерти плода, выкидыши и / или врожденные

аномалии (например, пороки развития лицевой части черепа, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и конечностей).

Метотрексат является мощным тератогеном для человека. В случае воздействия в период беременности метотрексат повышает риск возникновения спонтанных аборт, задержки внутриутробного развития и врожденных пороков развития.

Спонтанные аборты были зарегистрированы в 42,5% беременных, получавших низкие дозы метотрексата (менее 30 мг в неделю), против 22,5% у пациенток, получавших другие препараты.

Значительные врожденные дефекты возникали в 6,6% живорожденных детей, матери которых применяли низкие дозы метотрексата (менее 30 мг в неделю) в период беременности, против примерно 4% живорожденных детей, матери которых применяли другие препараты.

Недостаточно данных о применении в период беременности метотрексата в дозах 30 мг в неделю, но ожидается более высокий уровень спонтанных абортов и врожденных пороков развития, в частности при дозах, обычно используют при применении препарата за онкологическими показаниями.

При прекращении приема метотрексата к зачатию сообщали о нормальной беременности.

При применении по онкологическими показаниями метотрексат не следует вводить в период беременности, в частности в течение первого триместра беременности. В каждом конкретном случае необходимо взвесить пользу от лечения и возможный риск для плода. Если препарат применять в период беременности или если пациентка, которая лечится метотрексатом, забеременеет, ее необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод.

### *Кормление грудью*

Метотрексат выводится в грудное молоко. Из-за возможности серьезных побочных реакций у младенцев метотрексат противопоказан в период кормления грудью. Поэтому кормление грудью в период лечения необходимо прекратить.

### *Фертильность*

Метотрексат влияние на сперматогенез и оогенез и может снижать фертильность. Сообщалось, что метотрексат может вызвать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея. В большинстве случаев эти эффекты проявляются обратными после прекращения терапии.

При применении метотрексата за онкологическими показаниям женщинам, планирующим беременность, рекомендуется обращаться в центры генетического консультирования, желательно еще до начала терапии, а мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы до начала терапии поскольку метотрексат может быть генотоксическим.

### **Способ применения и дозы**

Дозы и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально, в зависимости от схемы химиотерапии, показаний, переносимости препарата. Лечение должен проводить врач, имеющий опыт применения метотрексата и понимает риски связаны с применением метотрексата.

Раствор для инъекций Метотрексат-Тева не содержит каких-либо антимикробных консервантов и поэтому не может быть использован с того самого флакона для применения следующих доз.

*Трофобластические опухоли.* Для пациентов, у которых нет метастазов или трофобластических опухолей с метастазами не представляет риска, ежедневная доза составляет 15-30 мг в течение 5 дней. Такие курсы в случае необходимости следует повторять 3-5 раз с перерывом в 1 и более недель.

Для пациентов с высоким риском развития трофобластических опухолей часто назначают комбинированную терапию, включающую 300 мг / м<sup>2</sup> метотрексата, а затем - фолиевую кислоту.

Эффективность терапии оценивается по показателям концентрации хорионического гонадотропина в сыворотке крови.

**Острый лимфобластный лейкоз.** Метотрексат применять в составе комплексной терапии при острый лимфобластный лейкоз в дозировке 15-30 мг / м<sup>2</sup> внутримышечно или внутривенно раз в неделю. Острый лимфобластный лейкоз у детей лечат путем проведения протокольной химиотерапии. Лечебный протокол состоит из протоколов индукции, консолидации и реиндукции и регулируется соответствующим приказом регуляторного органа страны.

*Нейролейкоз.* Препарат вводить интратекально, с интервалом не менее 1 недели. Максимальная концентрация при интратекальном введении составляет 1 мг / мл. Можно разводить раствором 0,9% натрия хлорида. Дозировка препарата при интратекальном введении: детям от 3 лет - 12 мг.

Для взрослых доза не должна превышать 15 мг. Лечение продолжать до нормализации цитологии спинномозговой жидкости, после чего рекомендуется дополнительное введение еще 1 дозы, а затем переходить на профилактические

дозы, которые по величине совпадают с лечебными, а по интервалам - строго индивидуальны.

*Остеосаркома.* При лечении остеосаркомы препарат применять в высоких дозах (8-12 г / м<sup>2</sup>) в комбинации с другими цитостатическими препаратами с последующей терапией с применением фолиевой кислоты (см. Пункт «Высокие дозы метотрексата»).

*Лимфомы (в т.ч. лимфома Беркитта).* На I-II стадии заболевания метотрексат в некоторых случаях обеспечивает длительную ремиссию даже при приеме внутрь. На III стадии метотрексат применять в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Лечение всех стадий требует нескольких курсов терапии с перерывом в 7-10 дней. Доза метотрексата в составе комплексной терапии составляет 0,625-2,5 мг / кг в сутки. Детям с неходжкинской лимфомой препарат применять по схеме лечения острый лимфобластный лейкоз.

*Рак головы и шеи.* При монотерапии вводить 40 мг / м<sup>2</sup> 1 раз в неделю до наступления терапевтического эффекта. Кальциумфолинат при этом не применять.

*Рак молочной железы.* Метотрексат вводить в дозе 10-60 мг / м<sup>2</sup>, при распространенных формах рака, как правило, в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Такие же режимы применять для адъювантной терапии после мастэктомии и / или лучевой терапии.

*Грибовидный микоз.* Метотрексат назначать внутримышечно в дозе 50 мг 1 раз в неделю или 25 мг 2 раза в неделю.

В половине случаев терапия с применением метотрексата приводила к клинической ремиссии. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией больного и гематологическими показателями.

*Псориаз.* Лечение псориаза у женщин следует начинать сразу же после окончания менструального цикла. За неделю до начала терапии с применением метотрексата следует ввести пробную дозу 5-10 мг парентерально для определения идиосинкратической реакции у пациентки.

*Для взрослых схема дозирования такова:* 10-25 мг внутримышечно или внутривенно в неделю. Дозу повышать постепенно, при достижении оптимального клинического эффекта начинать снижение дозы до минимальной эффективной. Оптимальный результат у большинства пациентов достигается через 2-3 месяца, а улучшение наступает через 4 недели лечения. Отмены препарата приводит к рецидиву симптомов в течение периода от 2 недель до 6

месяцев.

Ревматоидный артрит. При применении метотрексата в или начальная доза пациентов составляет 10 мг в неделю. В случае необходимости эта дозировка метотрексата можно постепенно увеличивать на 2,5 мг каждую неделю до достижения максимальной дозы 25 мг. При последующем увеличении дозы следует придерживаться одного режима интервалов - примерно 6 недель. За неделю до начала терапии метотрексатом необходимо назначить пробную дозу 5-10 мг парентерально для определения идиосинкразии у пациента.

У большинства пациентов улучшение наблюдается через 4-6 недель. Через 6 месяцев достигается клинический результат терапии, после которого иногда необходимо корректировать дозы для поддержания оптимального клинического результата.

После прекращения терапии может наступить рецидив ревматоидного артрита.

При лечении псориаза и ревматоидного артрита метотрексат следует применять только 1 раз в неделю. Ошибки дозирования при применении метотрексата могут вызвать серьезные побочные реакции, в том числе летальный исход. Следует внимательно прочитать этот раздел инструкции по применению лекарственного средства.

Высокие дозы метотрексата. По крайней мере за 24 часа до введения метотрексата необходимо назначить натрия гидрокарбонат внутрь 1 г каждые 4-6 часов. Введение следует продолжать также в течение 24 часов после введения последней дозы фолиевой кислоты. До начала терапии метотрексатом уровень рН в моче должен быть выше 7,5, КК - превышать 60 мл / мин и содержание креатинина в сыворотке крови - меньше 120 мкмоль / л. Диурез должен превышать 2000 мл / м<sup>2</sup> / сут.

Дозировка метотрексата варьирует от 200 мг / м<sup>2</sup> до 12000 мг / м<sup>2</sup>. Такая дозировка можно назначать внутривенно в концентрации от 2,5 до 25 мг / мл, в 0,9% растворе натрия хлорида от 100 мл до 1 л соответственно.

Продолжительность инфузии - от 30 минут до 6:00 соответственно. В течение 24 часов после проведения такой терапии следует начать терапию с применением кальция фолината для защиты нормальных клеток от токсического воздействия метотрексата.

Дозировка кальция фолината зависит от дозы метотрексата. Стандартная терапия включает 15 мг кальция фолината каждые 3:00 в течение первых 24 часов, а затем - 15 мг кальция фолината перорально каждые 6:00 в течение следующих 24 часов. Если концентрация метотрексата в плазме крови менее 10-

7 моль / л, терапию Кальциумфолинат можно прекращать. В случае высокого содержания креатинина в сыворотке крови или в случае низкого клиренса креатинина следует увеличить дозировку кальция фолината. Альтернативная схема восстановительной терапии включает назначение кальция фолината в дозировке 5% от общей дозы метотрексата, предназначенной пациенту (максимальная доза кальция фолината составляет 500 мг), в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 2:00, терапию Кальциумфолинат нужно начать через 24 часа после начала введения метотрексата. После этого назначать 15 мг кальция фолината перорально каждые 6:00 в течение 3 дней.

#### *Изменение дозировки.*

Если количество лейкоцитов или тромбоцитов снижается в первый день терапии, дозировки метотрексата при стандартной терапии с дозировкой 40 мг / м<sup>2</sup> нужно изменить в соответствии с нижеследующей схемы в расчете на самый низкий показатель.

% нормальной дозы	Количество лейкоцитов, мм <sup>3</sup>	Количество тромбоцитов, мм <sup>3</sup>
100	> 3500	> 125000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

Если количество лейкоцитов составляет 2500-3500 на мм<sup>3</sup> и / или количество тромбоцитов составляет 75000-125000 на 1 мм<sup>3</sup>, следует прекратить лечение в неделю. В случае если показатели крови нормализуются, лечение можно продолжить. Если показатели крови не нормализуются, следует уменьшить дозировку препарата.

Метотрексат не следует назначать пациентам, у которых клиренс креатинина менее 60 мл / мин. В случае токсического воздействия на печень лечение следует прекратить.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациенты с почечной недостаточностью нуждаются в снижении дозы. Дозу скорректировать следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% дозы, которые следует назначить
> 50	100 % дозы
20-50	50 % дозы
< 20	метотрексат не следует назначать

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Метотрексат следует назначать с большой осторожностью, либо вовсе не назначать для пациентов с клинически значительными наличными или предварительно имеющимися заболеваниями печени, особенно если они связаны с чрезмерным потреблением алкоголя. Применение метотрексата противопоказано, если уровень билирубина составляет > 5 мг / дл (85,5 мкмоль / л) (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Пациенты с накоплением патологической жидкости*

Выведение метотрексата снижается у пациентов с накоплением патологической жидкости (жидкости третьего пространства), например с асцитом или гидроторакс, которые могут привести к увеличению периода полувыведения метотрексата из плазмы и возникновению неожиданной токсичности. Перед началом терапии метотрексатом следует провести дренирование плеврального выпота и асцита. Дозу метотрексата необходимо уменьшить в соответствии с сывороточной концентрации метотрексата.

### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста необходимо рассматривать возможность снижения дозы по причине снижения функции печени и почек, а также снижение запасов фолатов, которое происходит с увеличением возраста человека.

### **Дети**

Препарат можно применять детям, больным острым лимфоцитарным лейкозом, нейрорлейкозом и неходжкинской лимфомой, только в составе комбинированной терапии. Применение препарата у детей в возрасте до 3 лет не рекомендуется, поскольку отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения

терапии этой группе пациентов.

## **Передозировка**

Симптомами передозировки является усиление выраженности одной или более побочных реакций. Токсические эффекты становятся более выразительными у пациентов, получающих длительную терапию.

Наблюдаются преимущественно симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения и пищеварительной системы.

Симптомами являются лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, угнетение функции костного мозга, мукозит, стоматит, язвенные поражения слизистых оболочек полости рта, тошнота, рвота, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечные кровотечения. У некоторых пациентов признаки передозировки могут отсутствовать. Имеются сообщения о летальных случаях в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат.

В случае случайной передозировки кальция фолинат следует вводить внутривенно или внутримышечно в дозе, равна или выше дозу метотрексата, не позднее чем через 1:00 после применения метотрексата. Затем вводить еще несколько доз кальция фолината, пока концентрация метотрексата в сыворотке крови не станет ниже  $10^{-7}$  моль / л.

Инtrateкальное передозировки лечится немедленной люмбальной пункции с последующей вентрикулолюмбальной перфузией и системной терапией с применением фолиевой кислоты. В случае необходимости можно принять общих поддерживающих мер и провести переливание крови.

При значительной передозировке необходима гидратация и ощелачивания мочи, для предупреждения осаждения метотрексата и / или его метаболитов в почечных канальцах. Обычный гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшает выведение метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата можно путем интенсивного интермиттирующего гемодиализа с использованием диализаторов с высокой проницаемостью («high-flux»).

## **Побочные реакции**

Частота возникновения и тяжесть побочных реакций зависят от дозы и частоты применения метотрексата. Поскольку тяжелые побочные реакции могут



возникать даже при низких дозах, необходим регулярный и частый контроль со стороны врача. Большинство побочных реакций являются обратимыми при их обнаружении на ранней стадии. При возникновении побочных реакций следует уменьшить дозу или прекратить терапию и принять надлежащие меры (см. Раздел «Передозировка»). Если лечение метотрексатом возобновляется, его следует продолжать с осторожностью при тщательной оценки необходимости терапии и повышенной бдительности относительно возможного рецидива токсического воздействия.

Наиболее значимыми побочными эффектами при лечении метотрексатом является подавление системы кроветворения и нежелательные реакции со стороны пищеварительного тракта. Чаще всего сообщали о таких побочных реакциях как язвенный стоматит, лейкопения, тошнота и желудочные расстройства. Среди других побочных реакций, которые отмечались довольно часто, также ухудшение самочувствия, необычная утомляемость, ощущение озноба и жара, головокружение и снижение устойчивости к заболеваниям.

Учитывая наличие онкологического заболевания, получаемое сопутствующее лечение и фоновые заболевания, очень сложно определить, насколько определенные побочные реакции связаны с этим лекарственным средством.

*Инфекции и инвазии:* пневмония, опоясывающий лишай, оппортунистические инфекции (иногда с летальным исходом), сепсис, цитомегаловирусная инфекция, циститы, вагиниты, повышение восприимчивости к инфекциям, сепсис, фарингиты, пневмоцистная пневмония, нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, герпесный гепатит, диссеминированный простой герпес, фурункулез.

Доброкачественные неоплазмы, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы): лимфома, лимфопролиферативные нарушения (отдельные случаи развития лимфом и других лимфопролиферативных нарушений, которые исчезали в ряде случаев после прекращения терапии метотрексатом), синдром лизиса опухоли.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, лейкопения и / или тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, угнетение функции костного мозга, мегалобластная анемия, апластическая анемия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопролиферативные расстройства (частично обратимые), эозинофилия, нарушения функции кроветворения. Первыми признаками таких угрожающих жизни реакций могут быть: лихорадка, боль в горле, язвы слизистых оболочек ротовой полости, гриппоподобный синдром, усталость, носовые кровотечения и кровоизлияния в кожу. При значительном снижении содержания форменных элементов крови дальнейшую терапию с применением метотрексата следует отменить немедленно.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, гипогаммаглобулинемия, анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок, иммуносупрессия, аллергический васкулит.

*Со стороны метаболизма:* сахарный диабет.

*Со стороны психики:* нарушение настроения, депрессия, спутанность сознания, бессонница.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение по типу вертиго, сонливость, утомляемость, необычные ощущения в области черепа, тяжелые расстройства зрения, апатия, спутанность сознания, депрессия, изменения настроения, временные когнитивные нарушения, расстройства речи (в частности дизартрия, афазия), нарушение чувствительности, гемипарез, парезы, судороги, лейкоэнцефалопатия / энцефалопатия, боль, мышечная астения, парестезии / гипестезия, изменения чувство вкуса (металлический привкус), менингизм (паралич, рвота), острый асептический менингит

при внутривенном введении отмечается лейкоэнцефалопатия у пациентов с остеосаркома и у больных, получавших краниоспинальными лучевую терапию; острые неврологические синдромы (аномальное поведение, фокальные сенсомоторные нарушения и аномальные рефлексy) наблюдаются у пациентов, применяющих высокие дозы метотрексата; при интратекальном введении наблюдаются химический арахноменингит (с такими симптомами как головная боль, боль в спине, ригидность затылочных мышц, повышение температуры тела); парезы, обычно временные, параплегия, что поражает один или более нервов спинного мозга, лейкоэнцефалопатия (которая сопровождается спутанностью сознания, ажитацией, сонливостью, атаксией, деменцией и иногда сильными судорогами) миелопатия.

*Со стороны органа зрения:* раздражение глаз, нарушение зрения, нечеткость зрения, конъюнктивит, преходящая слепота, потеря зрения, ретинопатия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия, тромбоэмболические явления (включая артериальный тромбоз, тромбофлебит, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки глаза, эмболию легочной артерии), васкулит, перикардит, экссудативный перикардит, тампонада перикарда.

*Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* интерстициальный альвеолит / пневмонит (часто с эозинофилией) с легочными осложнениями и связанные с ними летальные случаи (независимо от дозы и продолжительности лечения метотрексатом): типичными симптомами могут быть общее заболевание, сухой раздражающий кашель, одышка, может

прогрессировать до одышки в покое, боль в груди, лихорадка (при подозрении развития таких осложнений лечение метотрексатом следует немедленно прекратить и исключить возможность инфекций (в том числе пневмонии)) легочный фиброз, одышка, плеврит, альвеолит, острый отек легких, носовые кровотечения, плевральный выпот, фарингит, апноэ, бронхиальная астма, реакции, подобные бронхиальной астмы с кашлем, одышкой, нарушением результатов тестов для определения легочной функции; инфекции, в том числе пневмония, интерстициальная плазмоклитина пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, и другие инфекционные заболевания легких, хронические обструктивные заболевания легких, синдром, который проявляется плевральным болью и утолщением плевры. Сообщалось о случаях легочной альвеолярной кровотечения при применении метотрексата за ревматологическими и родственными показаниям.

*Со стороны пищеварительного тракта:* потеря аппетита, анорексия, диспепсия, воспаление и язвы слизистой оболочки рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата), гингивит, стоматит, тошнота, рвота, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата), гематемезис, желудочно-кишечные язвы и кровотечения, энтерит, боль в животе, молотый, синдром мальабсорбции, токсический мегаколон.

*Со стороны пищеварительной системы:* значительное повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, гепатотоксичность, фиброз и цирроз печени (возникает часто, несмотря на регулярное наблюдение, нормальные значения ферментов печени), диабетический метаболизм, стеатоз печени, жировая дистрофия печени, острый гепатит, рецидивы хронического гепатита, острая дегенерация печени, герпетический гепатит, печеночная недостаточность, атрофия печени, некроз печени.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, эритема, эритематозные высыпания, зуд, крапивница, язвы, повышенная светочувствительность, усиленная пигментация кожи, аномальная пигментация, выпадение волос, алопеция, экхимозы, телеангиэктазия, акне, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, внезапный псориаз, мультиформная эритема, внезапное увеличение количества ревматоидных узлов у пациентов с ревматоидным артритом, опоясывающий герпес, болезненные поражения псориатических бляшек, васкулит, герпетический высыпания на коже, нарушение заживления ран, появление псориатических бляшек, петехии, образование язв у больных псориазом, усиление пигментации ногтей, острая паронихия, фурункулез, нокардиозный, гистоплазмозный и криптококковым

микоз, диссеминированный простой герпес, аллергический васкулит, гидраденит, шелушение кожи / эксфолиативный дерматит.

*Со стороны костно-мышечной системы:* артралгия, миалгия, остеопороз, стрессовые переломы, остеонекрозе челюсти (вторичный к лимфопролиферативных расстройств).

*Со стороны мочевыделительной системы:* воспаление и язвы мочевого пузыря, нарушение функции почек, нарушения мочеиспускания, тяжелая нефропатия или почечная недостаточность, азотемия, дизурия, гематурия, олигурия, анурия, нарушение электролитного баланса, протеинурия.

*Со стороны репродуктивной системы:* нарушение овогенеза и сперматогенеза, олигоспермия, временная олигоспермия, нарушения менструального цикла и вагинальные выделения, бесплодие, выкидыши, отклонения в развитии плода, угнетение сперматогенеза, импотенция, вагинальные язвы, воспаления влагалища, потеря либидо, выделения из влагалища, гинекомастия .

*Другие:* местные повреждения (формирование стерильного абсцесса, липодистрофия) в месте введения при в или подкожном применении, ощущение жжения в месте инъекции, некроз, мукозит, повышенная утомляемость, озноб, плохое самочувствие, лихорадка, отек, ухудшение заживления ран, внезапная смерть.

*Лабораторные исследования:* повышенные уровни печеночных ферментов, снижение уровня сывороточного альбумина.

*Повреждения, отравления, процедурные осложнения:* маршевая стопа, повторное появление симптомов болезней при радиационных или солнечных ожогах кожи в анамнезе.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 2 мл раствора во флаконе; по 1 флакону в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Фармахеми Б.В.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нидерланды.