МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N002098/02 190821
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Веро-метотрексат

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веро-метотрексат

Международное непатентованное или группировочное наименование: метотрексат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество:		
метотрексат	5 мг	10 мг
вспомогательные вещества:		
натрия гидроксид	1,9 мг	1,9 мг
вода для инъекций	до 1 мл	до 1 мл

Описание

Прозрачная жидкость желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метотрексат - противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов-аналогов фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик одноуглеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и клеточный митоз (в S-фазе). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, эмбриональные клетки, клетки эпителия слизистых оболочек. Механизм действия при ревматоидном артрите связан с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием препарата и обусловлен индукцией апоптоза быстропролифелирующих клеток (активированных

Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибицией синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли альфа), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и подавлением активности металлопропротеиназ. У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность), однако имеется ограниченное количество исследований при длительном применении (в отношении способности поддерживать ремиссию при ревматоидном артрите).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов в псориатических бляшках по сравнению с нормальной пролиферацией кожных клеток. Это различие в пролиферации клеток является основой для использования метотрексата для лечения псориаза.

Фармакокинетика

Время достижения максимальной концентрации при внутримышечном введении 30-60 мин. Для лейкемических пациентов характерна широкая межиндивидуальная вариабельность в пределах от 1 до 3 часов. Относительная биодоступность у пациентов с ревматоидным артритом сопоставима после внутримышечной или подкожной инъекции при применении одинаковых доз препарата. Системная адсорбция метотрексата после введения под кожу живота и бедра одинакова. После внутривенного введения быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. Первоначальный объем распределения - 0,18 л/кг (18 % массы тела), равновесный объем распределения составляет 0,4-0,8 л/кг (40-80 % массы тела). 50-60 % циркулирующего в сосудистом русле метотрексата связано с белками (главным образом с альбумином). Возможно конкурентное вытеснение при одновременном применении с сульфаниламидами, салицилатами, тетрациклинами, хлорамфениколами, фенитоином.

При применении в терапевтических дозах независимо от пути введения не проникает через гематоэнцефалический барьер, после интратекального введения в центральной нервной системе достигаются высокие концентрации.

Метотрексат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Небольшое количество полиглутамат метотрексата может оставаться в тканях в течение длительного периода времени. Сохранение и пролонгирование действия активных метаболитов препарата различаются в зависимости от типа клеток, тканей и опухолей.

Средние значения периода полувыведения при применении метотрексата в дозе менее 30 мг/м^2 составляют 6-7 ч. У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, период полувыведения составляет 8-17 ч. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения препарата могут быть значительно пролонгированы. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (при внутривенном введении 80-90 % выводится в течение 24 ч), с желчью выводится до 10 % (с последующей реабсорбцией в кишечнике). Нарушение функции почек, выраженный асцит или транссудат, а также одновременное применение препаратов, таких, как слабые органические кислоты, которые также подвергаются канальцевой секреции, могут значительно увеличить концентрацию метотрексата в сыворотке крови. В соответствии с распределением метотрексат кумулирует в печени, почках и органах в течение нескольких недель или месяцев. При повторных введениях накапливается в тканях в виде полиглутаматов.

У *детей* метотрексат обычно полностью всасывается после парентерального введения. После внутримышечного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30-60 минут.

У *детей*, получавших метотрексат для лечения острого лимфолейкоза (от 6,3 до 30 мг/м^2) или ювенильного идиопатического артрита (от 3,75 до 26,2 мг/м^2), конечный период полувыведения составлял от 0,7 до 5,8 часа и от 0,9 до 2,3 часа, соответственно.

Показания к применению

- Трофобластические опухоли
- Острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты)
- Нейролейкемия
- Неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому
- Рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак яичка, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома
- Остеогенная саркома и саркома мягких тканей
- Грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии)

– Тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии)

Противопоказания

– Повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата
– Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)
– Выраженная печеночная недостаточность
– Беременность и период грудного вскармливания
– Одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой
– Злоупотребление алкоголем
– Нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе, в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия
– Тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция
– Сопутствующая вакцинация живыми вакцинами
– Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе

С осторожностью

С осторожностью применяют препарат при наличии у пациентов нарушения функции печени и почек, сахарного диабета, ожирения и предшествующей терапии гепатотоксическими препаратами, дегидратации, асцита, угнетения костномозгового кроветворения, плеврального или перитонеального выпота, паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы - риск развития тяжелого генерализованного заболевания (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с пациентом) – простого герпеса, опоясывающего герпеса (виремическая фаза), ветряной оспы, кори, амебиаза, стронгилоидоза (установленного или подозреваемого), подагры (в том числе в анамнезе)

или уратного нефроуролитиаза (в том числе в анамнезе), инфекции и воспаления слизистой оболочки полости рта, рвоты, диареи, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, язвенного колита, обструктивных заболеваний желудочно-кишечного тракта, предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (pH мочи менее 7), у детей и пожилых пациентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Метотрексат не следует применять во время беременности, поскольку имеются данные о повышенном риске внутриутробной гибели плода, эмбриотоксичности, невынашивании беременности и тератогенных эффектах (черепно-лицевые, сердечно-сосудистые пороки развития и врожденные аномалии развития конечностей) у людей.

Метотрексат является мощным тератогенным веществом для человека и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных абортов, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

Спонтанные аборты были описаны у 42,5 % беременных женщин, получавших метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с сообщенной частотой в 22,5 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые принимали другие препараты.

Тяжелые пороки развития были отмечены в 6,6 % случаев рождения живых детей у женщин, получавших во время беременности метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с частотой около 4 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые получали другие препараты.

Имеется недостаточно данных о воздействии метотрексата во время беременности в дозах выше 30 мг/неделю, однако вероятна более высокая частота спонтанных абортов и врожденных пороков развития. Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности.

Поэтому у женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность.

Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения. Женщинам нельзя допускать беременность во время применения метотрексата, и пациентам с детородным

потенциалом (мужского и женского пола) следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения лечения.

Женщинам, получающим онкологическую химиотерапию, следует рекомендовать планировать беременность минимум через 1-2 года после прекращения лечения.

Если все же беременность наступила во время этого периода или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинское консультирование о риске и вредных для ребенка эффектах, связанных с применением препарата.

Следует провести дополнительное ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксический эффект, парам, желающим иметь ребенка, следует рекомендовать обратиться в центр генетического консультирования и получить информацию о риске влияния на репродуктивное здоровье еще до начала лечения.

Применение в период грудного вскармливания

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на детей, грудное вскармливание запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может привести к снижению фертильности. Эти эффекты, по-видимому, должны быть обратимыми при отмене терапии. Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое влияние, всем планирующим забеременеть женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения. Мужчины должны получить консультацию относительно возможности консервации спермы перед началом лечения.

Способ применения и дозы

Метотрексат входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем, при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Метотрексат в лекарственной форме раствор для инъекций может вводиться внутримышечно, внутривенно, внутриартериально или интратекально.

Дозы препарата свыше 100 мг/м^2 вводят только внутривенно капельно! Раствор предварительно разбавляют 5 % раствором декстрозы. При применении высоких доз препарата (выше 100 мг/м^2) обязательно последующее введение кальция фолината (нельзя вводить кальция фолинат интратекально!).

В случае интратекального применения метотрексата максимальная концентрация метотрексата не должна превышать 5 мг/мл.

Следует избегать контакта кожи и слизистых оболочек с метотрексатом. В случае загрязнения пораженные участки следует немедленно промыть большим количеством воды.

Флаконы предназначены только для одноразового применения!

Метотрексат для терапии ревматических заболеваний или заболеваний кожи должен применяться только по схеме один раз в неделю!

Неправильное применение метотрексата может привести к развитию серьезных нежелательных эффектов, в том числе с летальным исходом. Применяют следующие режимы дозирования:

Трофобластические опухоли: 15-30 мг внутримышечно, ежедневно в течение 5 дней с интервалом между курсами 1 или более недель (в зависимости от признаков токсичности) или 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз до суммарной дозы 300-400 мг.

Солидные опухоли: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами 30-40 мг/м^2 внутривенно струйно 1 раз в неделю.

Лейкозы и лимфомы: 200 - 500 мг/м^2 путем внутривенной инфузии 1 раз в 2-4 недели.

Нейролейкемия: 12 мг/м^2 интратекально в течение 15-30 секунд 1 или 2 раза в неделю.

При лечении детей дозу подбирают в зависимости от возраста ребенка: детям в возрасте до 1 года назначают 6 мг, детям в возрасте 1 года - 8 мг, детям в возрасте 2 лет - 10 мг, детям в возрасте 3 лет и старше - 12 мг. Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести. Для интратекального введения метотрексат разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида. Следует с осторожностью вводить интратекально. Превышение рекомендованной дозы при интратекальном введении значительно повышает риск возникновения выраженных проявлений токсичности.

Осторожно: нельзя вводить кальция фолинат интратекально!

Грибовидный микоз: внутримышечно по 50 мг 1 раз в неделю или по 25 мг 2 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией пациента и гематологическими показателями.

Ревматоидный артрит: начальная доза обычно составляет 7,5 мг один раз в неделю, которая вводится одномоментно внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть постепенно повышена (по 2,5 мг в неделю), при этом она не должна превышать 20 мг. Когда достигается оптимальный клинический эффект (обычно через 4-8 недель после начала терапии), следует начинать снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. Оптимальная длительность терапии не установлена, в каждом конкретном случае длительность терапии определяется врачом.

Ювенильный хронический артрит: у детей до 16 лет доза составляет 10-20 мг/м^2 в неделю. Обычно эффективной дозой является 10-15 мг/м^2 в неделю. Первоначально препарат применяют в половинной дозе. При условии хорошей переносимости через неделю применяют полную дозу. У детей и подростков при парентеральном введении препарата ввиду ограниченных данных по безопасности при внутривенном введении следует использовать подкожный или внутримышечный путь введения. Вследствие ограниченных данных по эффективности и безопасности применения метотрексата у детей младше 3 лет не рекомендуется применение метотрексата в этой группе пациентов.

При применении метотрексата у детей в качестве иммуносупрессивной терапии (при псориазе, ревматоидном артрите, ювенильном хроническом артрите, дерматомиозите и системной красной волчанке) следует тщательно рассмотреть соотношение польза/риск применения.

Псориаз и псориатический артрит: за неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления возможных реакций непереносимости.

Рекомендуемая начальная доза 7,5 мг один раз в неделю внутривенно, внутримышечно или подкожно. Дозу следует увеличивать постепенно, при этом максимальная доза не должна превышать 30 мг метотрексата в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель. При достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Дерматомиозит: взрослым по 7,5 - 15 мг в неделю; детям по 2,5 - 7,5 мг в неделю. В дальнейшем дозу снижают до достижения наиболее низкой эффективной дозы и

применяют длительно, месяцами, в комплексе с поддерживающей дозой глюкокортикостероидов.

Системная красная волчанка: взрослым по 15 мг в неделю; детям по 7,5-10 мг/м^2. Курс лечения 6-8 недель, затем применяется поддерживающая доза в течение многих месяцев.

Особенности применения метотрексата определенными категориями пациентов

У пациентов с нарушением функции печени метотрексат применяют с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе креатинина более 80 мл/мин рекомендованную дозу корректировать не требуется, при клиренсе креатинина равном 80 мл/мин рекомендованную дозу препарата следует снизить на 25 %, при клиренсе креатинина равном 60 мл/мин рекомендованную дозу препарата следует снизить на 37 %, при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин применение метотрексата противопоказано).

Пациентам старше 65 лет может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижается запас фолатов в организме.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто: опоясывающий герпес;

нечасто: оппортунистические инфекции, включая пневмонию (в том числе фатальные);

редко: сепсис (в том числе, очень редко - со смертельным исходом);

очень редко: нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, гепатит и диссеминированные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, инфекции, вызванные цитомегаловирусом (включая пневмонию);

частота неизвестна: реактивация вируса гепатита В, гепатита С.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

нечасто: лимфома;

очень редко: синдром лизиса опухоли;

частота неизвестна: рак кожи.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы

очень часто: лейкопения, тромбоцитопения;

часто: анемия, панцитопения, агранулоцитоз, миелосупрессия;

редко: мегалобластная анемия;

очень редко: апластическая анемия, лимфаденопатия и лимфопролиферативные заболевания, эозинофилия, нейтропения, тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: аллергические реакции, анафилактический шок, аллергический васкулит, повышение температуры тела, иммуносупрессия;

очень редко: гипогаммаглобулинемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: сахарный диабет.

Нарушения психики

нечасто: депрессия;

редко: транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия;

нечасто: судороги, развитие гемипареза, вертиго (головокружение), спутанность сознания, энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия (в том числе летальные случаи);

редко: парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, миелопатия (при интратекальном введении);

очень редко: неприятные ощущения в области головы, миастения, боль в конечностях, извращение вкуса (металлический привкус во рту), острый асептический менингит с явлениями менингизма (паралич, рвота), бессонница;

частота неизвестна: повышение давления в спинномозговом канале (после интратекального введения), развитие грыжи спинного мозга (после интратекального введения по поводу перивентикулярной лимфомы).

Нарушения со стороны органа зрения

часто: конъюнктивит;

редко: нарушения зрения (частично тяжелые), выраженный тромбоз вен сетчатки;

очень редко: периорбитальный отек, блефарит, слезотечение и светобоязнь, преходящая слепота, потеря зрения;

частота неизвестна: ретинопатия.

Нарушения со стороны сердца

редко: артериальная гипотензия (снижение артериального давления);

очень редко: перикардит, выпот в полость перикарда (включая тампонаду сердца).

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: васкулит, аллергический васкулит;

редко: тромбоэмболические осложнения (включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбоэмболию легочной артерии).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: кашель, интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе фатальный, вне зависимости от дозы и длительности терапии метотрексатом). Симптомы, свидетельствующие о потенциально серьезном повреждении легких при интерстициальном пневмоните: сухой, непродуктивный кашель, одышка, прогрессирующая до одышки в покое, боль в груди, повышение температуры тела. При возникновении данных симптомов лечение метотрексатом должно быть немедленно прекращено, также следует исключить инфекции нижних дыхательных путей.

нечасто: фиброз легких, выпот в плевральную полость;

редко: фарингит, апноэ, носовое кровотечение;

очень редко: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождающиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах), пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, острый отек легких;

частота неизвестна: паралич дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: потеря аппетита, диарея (особенно в первые 24-48 ч после начала лечения), боль в области живота, тошнота и рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24-48 ч после начала лечения), диспепсия;

нечасто: изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечение из ЖКТ, панкреатит;

редко: энтерит, гингивит, мелена, синдром мальабсорбции;

очень редко: гематемезис (кровавая рвота), токсический мегаколон;

частота неизвестна: неинфекционный перитонит, перфорация кишечника, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови;

нечасто: гепатотоксичность, развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия;

редко: острый гепатит;

очень редко: острая дистрофия печени (в т.ч. на фоне острого герпетического гепатита), острая печеночная недостаточность, острый некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: алопеция;

часто: экзантема, эритема, зуд кожных покровов, фоточувствительность, изъязвления кожи;

нечасто: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)*; в виде тяжелых токсических эффектов: герпетиформные высыпания на коже, крапивница, усиление пигментации кожи, нодулез, замедление заживления ран;

редко: акне, петехии, экхимозы, мультиформная эритема, эритематозная сыпь, пигментация ногтей, онихолиз;

очень редко: фурункулез, телеангиоэктазия, острый паронихий, гидраденит;

частота неизвестна: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), дерматит, некроз кожи (в месте введения).

На фоне терапии метотрексатом возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков вследствие воздействия ультрафиолетового излучения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз;

редко: стрессовый перелом;

частота неизвестна: остеонекроз, остеонекроз челюсти (вследствие лимфопролиферативных расстройств).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: снижение клиренса креатинина;

нечасто: тяжелая нефропатия, почечная недостаточность, цистит с изъязвлением слизистой оболочки мочевого пузыря, дизурия (расстройства мочеиспускания), олигурия, анурия;

редко: гиперурикемия, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, азотемия;

очень редко: гематурия, протеинурия.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния

нечасто: аномалии развития плода;

редко: преждевременное прерывание беременности;

очень редко: гибель плода.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

нечасто: вагинит и изъязвление слизистой оболочки влагалища;

редко: нарушение менструального цикла, преходящая олигоспермия;

очень редко: нарушение процесса сперматогенеза или созревания яйцеклетки, импотенция, бесплодие, потеря либидо, преходящая олигоспермия, патологические влагалищные выделения, гинекомастия;

частота неизвестна: урогенитальная дисфункция.

Общие нарушения и расстройства в месте введения

очень часто: повышенная утомляемость, недомогание;

нечасто: лихорадка;

частота неизвестна: озноб.

Нежелательные реакции, возникающие при интратекальном введении метотрексата

Острый химический арахноидит (клинические проявления включают головную боль, дорсалгию, онемение в области шеи и лихорадку), подострая миелопатия (парез или параплегия в области иннервации одного или нескольких пораженных корешков спинного мозга), хроническая лейкоэнцефалопатия, чьи проявления включают спутанность сознания, повышенную раздражительность, сонливость, атаксию, деменцию, судороги и

развитие коматозного состояния. В случае прогрессирования указанные проявления токсичности могут привести к смерти пациента.

Совместное применение интратекального введения метотрексата и облучения головного мозга повышает риск развития лейкоэнцефалопатии. После интратекального введения препарата следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет развития возможных признаков нейротоксичности (менингизм, паралич, энцефалопатия).

Интратекальное и внутривенное применение метотрексата также может привести к развитию острого энцефалита и острой энцефалопатии, приводящей к смерти. Имеются сообщения о пациентах с перивентрикулярной лимфомой ЦНС, у которых развилось вклинение головного мозга после интратекального лечения метотрексатом.

Нежелательные реакции, возникающие при внутримышечном введении метотрексата

После внутримышечного применения метотрексата в месте инъекции могут возникать местные нежелательные реакции (чувство жжения) или повреждения (образование асептического абсцесса, разрушение жировой ткани).

Передозировка

Симптомы: главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение: введение специфического антидота - кальция фолината. Кальция фолинат нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты. При случайной передозировке не позже, чем через час после введения метотрексата вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно), в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10^{-7} ммоль/л.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи (pH более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых («high-flux») диализаторов.

При передозировке при интратекальном введении, сразу после того, как выявлена передозировка, следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения

быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией. Все эти процедуры следует выполнять на фоне интенсивной поддерживающей терапии и системного введения больших доз кальция фолината.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Вероятность гепатотоксического действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *этанола* и сопутствующего применения других *гепатотоксичных* препаратов (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). При комбинированной терапии метотрексатом и *лефлуномидом* возрастает частота развития панцитопении и гепатотоксичных эффектов.

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и ЖКТ.

Пробенецид, слабые органические кислоты (например, петлевые диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять элиминацию метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться гематологическая токсичность.

Риск токсических эффектов метотрексата повышается в случае комбинированного применения с *нестероидными противовоспалительными препаратами или салицилатами*, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения следует контролировать периферическую картину крови (подсчет форменных элементов крови) и функцию почек.

При сопутствующей терапии препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *сульфаниламидами, хлорамфениколом, триметоприм/сульфаметоксазолом, пириметамином*), следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических нарушений. Описано развитие панцитопении при применении метотрексата в сочетании с *ко-тримоксазолом* или *пириметамином.*

При сопутствующей терапии препаратами, вызывающими дефицит фолатов (например, *триметоприм/сульфаметоксазолом*), токсическое действие метотрексата может усиливаться. Поэтому препарат также следует использовать с особой осторожностью при уже имеющемся дефиците фолиевой кислоты.

Одновременное применение *непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов (колестирамин)* усиливает токсичность метотрексата.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в крови, поэтому при лечении пациентов с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы *противоподаргических средств (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон);* применение *урикозурических противоподаргических средств* может увеличивать риск развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты на фоне лечения метотрексатом (при необходимости одновременного применения применять аллопуринол).

При комбинированном применении противоревматических препаратов (например, *соли золота, пеницилламины, гидроксихлорохины, азатиоприн, циклоспорин*) и метотрексата токсическое действие последнего не усиливается. В случае одновременного применения *сульфасалазина* и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.

При сочетанном применении метотрексата и *ингибиторов протонной помпы* (например, *омепразола или пантопразола*) почечная элиминация метотрексата может задерживаться, а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексата, что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора. Поэтому совместном применении *ингибиторов протонной помпы* с высокими дозами метотрексата следует исключить, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления *напитков, содержащих кофеин и теофиллин* (кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай). Метотрексат снижает клиренс теофиллина.

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и *флуклоксациллином* и *противоэпилептическими препаратами* (снижается концентрация метотрексата в крови), *фторурацилом* (увеличивается период полувыведения фторурацила).

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

Лекарственные препараты и другие *продукты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты (в том числе поливитамины)* могут снижать эффективность терапии препаратом (одновременно уменьшая токсическое действие метотрексата).

Вследствие конкурентного связывания с белками плазмы крови при одновременном применении метотрексата токсичность метотрексата может быть увеличена на фоне применения *дериватов амидопирина, парааминобензойной кислоты, барбитуратов, доксорубицина, пероральных контрацептивов, фенилбутазона, фенитоина, пробенецида, салицилатов, сульфонамидов, тетрациклинов и транквилизаторов.* Поэтому при совместном применении метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости одновременного применения метотрексата и НПВП следует контролировать периферическую картину крови (подсчет форменных элементов крови) и функцию почек. Снижение концентрации фенитоина в плазме крови наблюдалось у пациентов с острым лимфобластным лейкозом во время индукционной терапии, которая в дополнении к преднизолону, винкристину и 6-меркаптопурину, также включала метотрексат в высокой дозе в сочетании с кальция фолинатом. У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с *ПУВА-терапией (метаксален и ультрафиолетовое облучение)* был выявлен рак кожи. Сочетание с *лучевой терапией* может увеличивать риск некроза мягких тканей. Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном применении с *живой вакциной* могут развиваться тяжелые антигенные реакции.

Аспарагиназа снижает выраженность противоопухолевого действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток.

Проведение анестезии с использованием *оксида азота (динитроген оксида)* усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, повышая его токсичность и приводя к тяжелой непрогнозируемой миелосупрессии, стоматиту и нейротоксичности при интратекальном применении. Тяжесть этих нарушений может быть снижена при использовании кальция фолината.

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Одновременное применение меркаптопурина и метотрексата увеличивает плазменную концентрацию и биодоступность первого, вероятно, вследствие ингибирования его метаболизма. При совместной терапии может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина.

Неомицин для приема внутрь может снижать абсорбцию метотрексата для приема внутрь.

Применение *колестирамина* может нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию метотрексата, увеличивая элиминацию препарата.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов *(сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол)* в организме или снижать тубулярную секрецию *(ципрофлоксацин, парааминобензойная кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, слабые органические кислоты)* могут усиливать миелосупрессивное действие метотрексата. Нефротоксичность метотрексата может повышаться при комбинации высоких доз метотрексата и потенциально токсичных химиотерапевтических средств (например, *цисплатина).*

Совместное применение метотрексата и *глюкокортикостероидов* может провоцировать развитие диссеминированной герпетической инфекции, развитие постгерпетической невралгии.

На фоне совместной терапии *цитарабином* возрастает риск нежелательных явлений со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультоподобные эпизоды. Сообщалось о снижении клиренса метотрексата при совместном применении *леветирацетама* и метотрексата, что приводило к повышению концентрации последнего до потенциально токсических концентраций к увеличению продолжительности нахождения препарата в плазме. Концентрации метотрексата и леветирацетама следует тщательно контролировать у пациентов, совместно получающих оба этих препарата.

Назначение *прокарбазина* на фоне применения высоких доз метотрексата повышает риск нарушения функции почек.

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не следует применять перед или во время лечения высокими дозами метотрексата. Одновременное применение НПВП и высоких доз метотрексата вызывало стойкое увеличение концентрации метотрексата в плазме крови, приводившее к смерти вследствие тяжелой гематологической (подавление функции костного мозга и апластическая анемия) и желудочно-кишечной токсичности.

В исследовании у животных НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, вызывали снижение канальцевой секреции метотрексата и тем самым повышали его токсичность вследствие увеличения концентрации метотрексата. Поэтому НПВП и низкие дозы метотрексата следует принимать одновременно только с осторожностью.

При наличии факторов риска, например, пограничной степени функции почек, не рекомендуется совместное применение НПВП и метотрексата.

Совместное применение метотрексата с *БМАРП (например, солями золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином)*

не изучалось, поэтому нельзя исключить возможность повышения токсичности метотрексата.

Такие пероральные *антибиотики, как тетрациклины, хлорамфеникол и не всасываемые в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия*, могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию посредством ингибирования микрофлоры кишечника и метаболизма метотрексата бактериями.

При сопутствующей терапии препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг *(например, сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом, хлорамфениколом, пириметамином)*, следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических нарушений. Описано развитие панцитопении при использовании метотрексата в сочетании с *ко-тримоксазолом* или *пириметамином,* вероятно вследствие аддитивного ингибирования редуктазы дигидрофолиевой кислоты из-за взаимодействия этих веществ и метотрексата.

Особые указания

Препарат Веро-метотрексат является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность. Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия. Перед назначением метотрексата следует убедиться в наличии возможности определения плазменной концентрации препарата.

Принимая во внимание возможность развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах предосторожности. Метотрексат, особенно в средних и высоких дозах, должен применяться только у пациентов с потенциально жизнеугрожающими злокачественными новообразованиями. Описаны случаи фатальных проявлений токсичности на фоне терапии препаратом. Отмена метотрексата не всегда приводит к полному разрешению нежелательных явлений.

Безопасность и потенциальные преимущества применения высоких доз метотрексата вне рамок одобренных показаний не установлена.

В процессе лечения препаратом Веро-метотрексат пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов.

При применении препарата по неонкологическим показаниям, следует обратить внимание на то, что препарат принимается не ежедневно, а один раз в неделю. Из-за возможности развития серьезных (и потенциально летальных) токсических реакций метотрексат следует применять только у пациентов с тяжелой персистирующей и ведущей к инвалидизации формой псориаза, не поддающейся лечению другими методами. За пациентами, получающими лечение метотрексатом, следует проводить тщательное наблюдение с тем, чтобы выявлять и оценивать признаки возможных токсических реакций эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой.

Перед началом лечения метотрексатом или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и концентрации тромбоцитов, оценивать активность "печеночных" трансаминаз, концентрацию билирубина, альбумина плазмы крови, концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, функцию почек (азот мочевины, клиренс креатинина и/или креатинин плазмы крови), а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и вирусных гепатитов.

Назначение высоких доз метотрексата возможно только в случае нормальной концентрации креатинина в плазме крови. Если отмечается повышение концентрации креатинина, доза препарата должна быть снижена, при повышении концентрации креатинина более чем на 2 мг/дл применять препарат не следует. Перед комбинированной терапией, включающей лечение метотрексатом в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должно быть выше минимальных значений, указанных в протоколе лечения (количество лейкоцитов от 1000 до 1500/мкл, количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл).

Лейкопения и тромбоцитопения, как правило, развиваются в срок от 4 до 14 дней с момента введения метотрексата. Иногда отмечается развитие второй лейкопенической фазы, развивающейся в срок от 12 до 21 дня.

У пожилых пациентов описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом.

В процессе лечения метотрексатом (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:

1. *Обследование ротовой полости и глотки* для выявления изменений слизистых оболочек.

2. *Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.*

Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение метотрексатом немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующей терапии или ранее проводившейся терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), лучевой терапии необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости целесообразно выполнение биопсии костного мозга.

3. *Функциональные печеночные пробы.* На фоне продолжительного применения метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае любых отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. На фоне терапии препаратом возможно 2-3-х кратное транзиторное повышение активности "печеночных" трансаминаз, как правило, бессимптомное. Как правило, это не является поводом для изменения схемы лечения, обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по решению врача может быть возобновлено. Однако в случае выявления стойкого повышения активности "печеночных" трансаминаз необходимо снижение дозы или отмена лечения препаратом. Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения препаратом не следует без явной необходимости применять другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление этанола. Особенно внимательно контролировать активность "печеночных" ферментов следует у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности, лефлуномидом).

В случае продолжительного лечения, особенно тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, вследствие возможного гепатотоксического действия метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут

развиваться на фоне нормальных печеночных проб, биопсия печени необходима в следующих случаях:

1) У пациентов без факторов риска до достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0-1,5 г.
2) На фоне присутствия таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, персистирующее повышение активности "печеночных" трансаминаз, хронический вирусный гепатит, семейный анамнез, заболевания печени, а также для пациентов с менее значимыми факторами риска, такими как сахарный диабет, ожирение, анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств/химических веществ, биопсия печени должна быть выполнена через 2-4 месяца после начала лечения. После достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0-1,5 г рекомендуется повторная биопсия печени.

Биопсия печени не показана у пожилых пациентов; у пациентов с активными острыми заболеваниями (например, дыхательной системы); у пациентов с наличием противопоказаний к биопсии печени (например, нестабильная гемодинамика, изменение параметров коагулограммы); у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

Если при биопсии печени выявляются только изменения небольшой выраженности (степень I, II или IIIa по шкале Roenigk), возможно продолжение терапии метотрексатом при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента. Препарат должен быть отменен в случае выявления умеренных или выраженных изменений (степень IIIb и IV по шкале Roenigk), или в случае отказа от биопсии печени пациента, у которого наблюдается персистирующее повышение активности "печеночных" трансаминаз. В случае выявления умеренного фиброза или цирроза печени метотрексат должен быть отменен, в случае фиброза минимальной выраженности рекомендуется повторная биопсия печени через 6 месяцев. Такие изменения как жировая дистрофия печени или слабо выраженное воспаление портальных вен являются достаточно частой находкой при биопсии печени у пациентов, получающих метотрексат. Хотя выявление таких изменений, как правило, не является поводом для принятия решения о нецелесообразности или отмены терапии метотрексатом, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

4. *Функциональные почечные пробы и исследование мочи.* Поскольку метотрексат экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме крови, следствием

чего могут быть тяжелые побочные реакции. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, пожилых пациентов). Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)) или на систему кроветворения. Описаны случаи развития тяжелых побочных эффектов у пациентов, принимавших НПВП на фоне терапии метотрексатом (особенно, в высоких дозах), включая случаи развития тяжелого угнетения костномозгового кроветворения, апластической анемии, поражения ЖКТ и летального исхода. Во время инфузии метотрексата следует также контролировать экскрецию мочи и ее значение pH. Для снижения почечной токсичности и в целях профилактики почечной недостаточности при лечении метотрексатом в высоких дозах абсолютно необходимо достаточное внутривенное обеспечение жидкостью и подщелачивание мочи (pH $\geq$7). Лечение метотрексатом может ухудшать функцию почек с повышением определенных лабораторных показателей (креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это, вероятно, обусловлено осаждением метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

5. *Обследование дыхательной системы.* Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. Появление в период лечения метотрексатом соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В таких случаях метотрексат следует отменить и провести тщательное обследование пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением метотрексата, наблюдается повышение температуры тела, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. Поражение легких, вызванное применением метотрексата, может возникать вне зависимости от давности применения препарата, используемых доз (описаны случаи развития поражения легких при применении метотрексата в низких дозах, в том числе 7,5 мг/неделю). При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную природу заболевания. На фоне терапии метотрексатом возможно развитие потенциально опасных (вплоть до летального исхода)

оппортунистических инфекций, включая пневмоцистную пневмонию. В случае развития симптомов со стороны дыхательной системы у пациента, получающего метотрексат, следует исключить пневмонию, вызванную Pneumocystis jirovecii.

В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.

6. Вследствие иммунодепрессивного действия метотрексата, необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) во время лечения препаратом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения приема препарата; членам семьи пациента, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (пациенту следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот). Также, вследствие возможного влияния метотрексата на иммунную систему, возможно искажение результатов оценки эффективности вакцин и тестов (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции).

Если на фоне терапии метотрексатом отмечаются явления стоматита или диареи, кровохарканья, мелены или появления примесей крови в стуле, необходимо немедленно отменить препарат вследствие высокого риска развития потенциально фатальных осложнений, таких как геморрагический энтерит и прободение стенки кишечника.

Такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, гриппоподобные симптомы, изъязвление слизистой оболочки полости рта, выраженная общая слабость, кровохарканье, геморрагическая сыпь могут быть предвестниками развития жизнеугрожающих осложнений.

При выявлении у пациента состояний, приводящих к накоплению значительного количества жидкости в полостях тела (гидроторакс, асцит), учитывая удлинение периода полувыведения препарата у таких пациентов, терапию метотрексатом следует проводить с осторожностью, перед началом терапии метотрексатом жидкость следует эвакуировать путем дренирования, либо отказаться от применения препарата.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности "печеночных" трансаминаз.

Как и другие цитостатические препараты, метотрексат может вызывать развитие синдрома лизиса опухоли у пациентов с интенсивно растущими злокачественными новообразованиями. Для предотвращения развития данного осложнения необходимо предпринимать соответствующие меры поддерживающей терапии.

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

Следует особенно тщательно контролировать состояние пациентов с предшествующей лучевой терапией, а также нарушенным общим состоянием.

Дегидратация также может потенцировать токсическое действие препарата, поэтому при развитии состояний, которые могут привести к развитию дегидратации (выраженная рвота, диарея), терапию метотрексатом следует прервать до разрешения этих состояний.

Описаны случаи развития лейкоэнцефалопатии у пациентов, получающих терапию высокими дозами метотрексата, в том числе перорально, в сочетании с кальция фолинатом (без предшествующей лучевой терапии на область головы).

При применении метотрексата по поводу острого лимфолейкоза может отмечаться появление боли в левой эпигастральной области, вследствие развития воспалительного процесса в капсуле селезенки на фоне распада опухолевых клеток.

Рекомендуется прервать лечение метотрексатом за одну неделю до хирургического вмешательства и возобновить через одну или две недели после операции.

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата у пациентов с активными инфекциями. Применение метотрексата у пациентов с синдромом иммунодефицита противопоказано.

При повышении температуры тела (более 38 °С) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Метотрексат может повышать риск развития новообразований (главным образом 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, назначают терапию другими цитотоксическими препаратами.

До начала лечения метотрексатом необходимо исключить беременность. Метотрексат обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия метотрексатом сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии метотрексатом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии метотрексатом и на протяжении шести месяцев после ее завершения пациентам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии

метотрексата на репродуктивность и развитие плода. Мужчины репродуктивного возраста должны быть предупреждены об имеющихся рисках, не рекомендуется отцовство во время лечения и в течение 6 месяцев после отмены препарата. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность крио-сохранения спермы в банке перед началом лечения.

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного и ультрафиолетового облучения (УФ). Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФ-облучения (возможна реакция фотосенсибилизации). У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне УФ-облучения во время лечения препаратом.

При терапии высокими дозами возможно выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения pH 6,5-7,0 посредством перорального (5 таблеток по 625 мг каждые 3 ч) или внутривенного введения натрия бикарбоната или ацетазоламида (500 мг перорально четыре раза в сутки).

На фоне терапии метотрексатом возможно обострение хронического вирусного гепатита (реактивация вируса гепатита В или С). Также описаны случаи реактивации вируса гепатита В после отмены метотрексата. В случае необходимости назначения препарата пациенту с анамнезом вирусного гепатита, следует провести тщательное клиническое и лабораторное обследования.

Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей терапии цисплатином, дегидратации, нарушение функции печени или снижение pH мочи замедляет выведение метотрексата, вследствие чего возможно повышение концентрации препарата в плазме крови. Крайне важно выявление кумуляции препарата в организме в течение первых 48 часов, так как возможно развитие необратимых последствий токсичности препарата.

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата у пожилых пациентов, их состояние следует контролировать чаще, чем у пациентов более молодого возраста, на предмет выявления ранних признаков токсичности терапии. При лечении пациентов детского возраста следует руководствоваться педиатрическими лечебными протоколами.

У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом возможно развитие выраженной нейротоксичности на фоне применения средних (1 г/м^2) доз метотрексата, что наиболее часто проявляется клинически как генерализованный или парциальный эпилептический припадок. Описано развитие лейкоэнцефалопатии и/или микроангиопатических кальцинатов при проведении инструментальных исследований у таких пациентов.

При применении высоких доз метотрексата описано развитие преходящей острой неврологической симптоматики, которая может проявляться, в том числе изменениями поведения, локальными нарушениями со стороны органов чувств (включая кратковременную слепоту) и двигательной системы, нарушение рефлексов. Точные причины развития данных нежелательных реакций неизвестны.

При применении метотрексата в дозе выше 100 мг/м^2 обязательно применение "терапии спасения" кальция фолинатом через 42-48 часов после введения метотрексата. Доза кальция фолината определяется в зависимости от величины примененной дозы метотрексата, продолжительности инфузии.

Концентрацию метотрексата необходимо определять через 24, 48, 72 часа и, при необходимости, в течение длительного времени, для определения оптимальной продолжительности терапии кальция фолинатом. Применение метотрексата совместно с инфузией эритроцитарной массы (в течение 24 ч) требует тщательного контроля за состоянием пациента, так как возможно повышение плазменной концентрации препарата.

При манипуляциях с растворами метотрексата необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом. Следует принимать меры для предотвращения попадания растворов метотрексата на кожу и слизистые оболочки. Если препарат все же попал на кожу или слизистые оболочки, пораженный участок немедленно промывают большим количеством воды.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для введения раствора метотрексата, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитостатических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности развития побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для инъекций, 5 мг/мл (5 мг/1 мл, 10 мг/2 мл) и 10 мг/мл (50 мг/5 мл).

По 1 мл или 2 мл для дозировки 5 мг/мл или по 5 мл для дозировки 10 мг/мл во флаконы нейтрального стекла, герметично укупоренные пробками из резины с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона (для стационаров).

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Генеральный директор
ООО «ВЕРОФАРМ» Иван Поляк