

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Метотрексат-Эбеве

наименование лекарственного препарата

раствор для инъекций, 10 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ, Австрия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период грудного вскармливания <u>Беременность</u> 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	Применение при беременности и в период грудного вскармливания <u>Беременность</u> 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 аборт, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

- Спонтанные аборт 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

развития конечностей) у людей.

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

- Спонтанные аборт 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/нед, однако вероятна более высокая частота спонтанных абортс 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. Во время лечения следует повторять тесты на беременность по клинической необходимости, например, после значительных перерывов в применении контрацепции. Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения. Женщинам нельзя допускать беременности во время применения метотрексата, и пациентам с детородным потенциалом (мужского и женского пола) следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в	30 мг/нед, однако вероятна более высокая частота спонтанных абортс 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. Во время лечения следует повторять тесты на беременность по клинической необходимости, например, после значительных перерывов в применении контрацепции. Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения. Женщинам нельзя допускать беременности во время применения метотрексата, поэтому следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения
---	--

дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения лечения.	лечения.
Женщинам, получающим онкологическую химиотерапию, следует рекомендовать планировать беременность минимум через 1–2 года после прекращения лечения.	Женщинам, применяющим метотрексат по онкологическим показаниям, 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.	Если все же беременность наступила во время этого периода, или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинскую оценку рисков и вреда для ребенка, связанных с применением препарата.
Следует провести дополнительное ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.	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.	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.
	<u>Грудное вскармливание</u>
	Поскольку метотрексат проникает в

<u>Грудное вскармливание</u> 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.	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.
<u>Фертильность</u> Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может привести к снижению фертильности. Сообщалось о развитии олигоспермии, менструальной дисфункции и аменореи у пациентов, принимавших метотрексат. 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. Нет данных, накапливается ли метотрексат в сперме. Метотрексат проявил генотоксический эффект в	<u>Фертильность</u> Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может привести к снижению фертильности. Сообщалось о развитии олигоспермии, менструальной дисфункции и аменореи у пациентов, принимавших метотрексат. 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. Нет данных, накапливается ли метотрексат в сперме. Метотрексат проявил генотоксический эффект в

исследованиях на мужских особях животных, поэтому генотоксический эффект на клетки спермы у людей нельзя исключать. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода в случае лечения пациентов мужского пола низкими дозами метотрексата (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития у плода или невынашивания беременности. Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение 6 месяцев после него не следует планировать зачатие, а до начала терапии следует обратиться за консультацией о возможности консервации спермы. Мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения или в течение 6 месяцев после отмены метотрексата.	эффект на клетки спермы у людей нельзя исключать. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода в случае лечения мужчин низкими дозами метотрексата (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития у плода или невынашивания беременности. Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение 3 месяцев после него не следует планировать зачатие, а до начала терапии следует обратиться за консультацией о возможности консервации спермы. Мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения или в течение 3 месяцев после отмены метотрексата.
Особые указания	Особые указания

Препарат Метотрексат-Эбеве 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	Препарат Метотрексат-Эбеве 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 реакций. Безопасность и потенциальные преимущества применения высоких доз метотрексата вне рамок одобренных показаний не установлены. В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве 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 особое внимание пациента на то, что препарат принимается не ежедневно, <u>а один раз в неделю</u>. 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.	полному разрешению нежелательных реакций. Безопасность и потенциальные преимущества применения высоких доз метотрексата вне рамок одобренных показаний не установлены. В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве 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 особое внимание пациента на то, что препарат принимается не ежедневно, <u>а один раз в неделю</u>. 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 можно было выявлять и оценивать признаки возможных токсических эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой. <u>Перед началом лечения</u> препаратом Метотрексат-Эбеве или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» трансаминаз, концентрацию билирубина, альбумина плазмы крови, концентрацию мочево́й 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	За пациентами, получающими лечение метотрексатом, следует проводить тщательное наблюдение с тем, чтобы можно было выявлять и оценивать признаки возможных токсических эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой. <u>Перед началом лечения</u> препаратом Метотрексат-Эбеве или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» трансаминаз, концентрацию билирубина, альбумина плазмы крови, концентрацию мочево́й 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 1 000 до 1 500/мкл, количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл).

Самый низкий уровень циркулирующих лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов обычно отмечается в период от 5 до 13 дней после в/в применения метотрексата (с периодом восстановления от 14 до 28 дней). Количество лейкоцитов и нейтрофилов может иногда снижаться два раза: первый раз через 4–7 дней, а второй раз минимальные значения отмечаются через

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 1 000 до 1 500/мкл, количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл).

Самый низкий уровень циркулирующих лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов обычно отмечается в период от 5 до 13 дней после в/в применения метотрексата (с периодом восстановления от 14 до 28 дней). Количество лейкоцитов и нейтрофилов может иногда снижаться два раза: первый раз через 4–7 дней, а второй раз минимальные значения отмечаются через

12–21 день с последующим восстановлением. У пожилых пациентов описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом. Следует учитывать истощение костномозгового резерва в состоянии после лечения препаратами с кумулятивной миелотоксичностью, а также облучения, в том числе и костного мозга. Это может привести к повышению чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением системы кроветворения. <u>В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:</u> 1. <i>Обследование ротовой полости и глотки для выявления изменений слизистых оболочек.</i> 2. <i>Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Даже при</i>	12–21 день с последующим восстановлением. У пожилых пациентов описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом. Следует учитывать истощение костномозгового резерва в состоянии после лечения препаратами с кумулятивной миелотоксичностью, а также облучения, в том числе и костного мозга. Это может привести к повышению чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением системы кроветворения. <u>В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:</u> 1. <i>Обследование ротовой полости и глотки для выявления изменений слизистых оболочек.</i> 2. <i>Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Даже при</i>
--	--

применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. Во время лечения метотрексатом следует постоянно (с частотой от ежедневной до одного раза в неделю) контролировать показатели общего анализа крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение препаратом Метотрексат-Эбеве 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 или ранее проводившейся терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), лучевой терапии необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При	применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. Во время лечения метотрексатом следует постоянно (с частотой от ежедневной до одного раза в неделю) контролировать показатели общего анализа крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение препаратом Метотрексат-Эбеве 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 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.	необходимости целесообразно выполнение биопсии костного мозга.
3. <i>Функциональные печеночные пробы.</i> На фоне продолжительного применения метотрексата (обычно после 2 лет и более) и с достижением суммарной кумулятивной дозы 1,5 г возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение препаратом Метотрексат-Эбеве не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. На фоне терапии препаратом у 13–20 % пациентов наблюдается 2–3-кратное транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего, бессимптомное. Как правило, это не является поводом для изменения схемы лечения, обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по	3. <i>Функциональные печеночные пробы.</i> На фоне продолжительного применения метотрексата (обычно после 2 лет и более) и с достижением суммарной кумулятивной дозы 1,5 г возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение препаратом Метотрексат-Эбеве не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. На фоне терапии препаратом у 13–20 % пациентов наблюдается 2–3-кратное транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего, 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 Метотрексат-Эбеве. Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве 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	решению врача может быть возобновлено. Однако в случае выявления стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз необходимо снижение дозы или отмена лечения препаратом Метотрексат-Эбеве. Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве 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 биопсия печени не показана.

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 в 1,0–1,5 г рекомендуется повторная биопсия

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 биопсия печени не показана.

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 в 1,0–1,5 г

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 (IIIb и IV степень по шкале Roenigk) или в случае отказа от биопсии печени пациента, у которого наблюдается персистирующее повышение активности «печеночных»	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 (IIIb и IV степень по шкале Roenigk) или в случае отказа от биопсии печени пациента, у которого наблюдается персистирующее повышение
--	--

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. <i>Функциональные почечные пробы и исследование мочи.</i> Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме	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. <i>Функциональные почечные пробы и исследование мочи.</i> Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) может наблюдаться повышение
---	--

крови, следствием чего могут быть тяжелые нежелательные реакции. Контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов рекомендуется проводить в дни 2 и 3, особенно во время лечения метотрексатом в высоких дозах, для ранней диагностики неизбежного нарушения экскреции метотрексата. Если имеются признаки нарушения функции почек (например, выраженные нежелательные реакции предшествующей терапии метотрексатом или нарушение проходимости мочевыводящих путей), следует определить клиренс креатинина. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений. Если уровень креатинина повышен, дозу следует снизить; лечение метотрексатом в средних и высоких дозах ($>100 \text{ мг/м}^2$) не следует проводить при значениях клиренса креатинина $<60 \text{ мл/мин}$ (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Применение	концентрации метотрексата в плазме крови, следствием чего могут быть тяжелые нежелательные реакции. Контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов рекомендуется проводить в дни 2 и 3, особенно во время лечения метотрексатом в высоких дозах, для ранней диагностики неизбежного нарушения экскреции метотрексата. Если имеются признаки нарушения функции почек (например, выраженные нежелательные реакции предшествующей терапии метотрексатом или нарушение проходимости мочевыводящих путей), следует определить клиренс креатинина. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений. Если уровень креатинина повышен, дозу следует снизить; лечение метотрексатом в средних и высоких дозах ($>100 \text{ мг/м}^2$) не следует проводить при значениях клиренса креатинина $<60 \text{ мл/мин}$ (см. разделы «Противопоказания» и «Способ
---	--

метотрексата не следует начинать при рН мочи $<7,0$. Необходимо оценивать подщелачивание мочи в течение как минимум первых 24 ч после начала введения препарата с последующим контролем рН (при значениях выше или равных 6,8). Лечение метотрексатом в низких дозах ($<100 \text{ мг/м}^2$) не следует проводить при концентрации креатинина в сыворотке крови выше 2 мг/дл и уровне креатинина в плазме крови $<30 \text{ мл/мин}$. При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. 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 нежелательных реакций у пациентов, принимавших НПВП на фоне терапии	применения и дозы»). Применение метотрексата не следует начинать при рН мочи $<7,0$. Необходимо оценивать подщелачивание мочи в течение как минимум первых 24 ч после начала введения препарата с последующим контролем рН (при значениях выше или равных 6,8). Лечение метотрексатом в низких дозах ($<100 \text{ мг/м}^2$) не следует проводить при концентрации креатинина в сыворотке крови выше 2 мг/дл и уровне креатинина в плазме крови $<30 \text{ мл/мин}$. При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. 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 нежелательных реакций у пациентов, принимавших
--	---

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.	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
---	--

5. <i>Обследование дыхательной системы.</i> Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. Появление в период лечения препаратом Метотрексат-Эбеве соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении легких с возможностью летального исхода. В таких случаях препарат Метотрексат-Эбеве следует отменить и провести тщательное обследование пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением препарата Метотрексат-Эбеве, наблюдается повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При биопсии	почечных канальцах. 5. <i>Обследование дыхательной системы.</i> Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. Появление в период лечения препаратом Метотрексат-Эбеве соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении легких с возможностью летального исхода. В таких случаях препарат Метотрексат-Эбеве следует отменить и провести тщательное обследование пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением препарата Метотрексат-Эбеве, наблюдается повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на
--	--

легких определялись различные изменения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или гранулема без казеозного некроза). 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). Кроме того, сообщалось о внутриальвеолярном кровоизлиянии при использовании метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Данная нежелательная реакция также может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на внутриальвеолярное кровоизлияние следует рассмотреть вопрос о срочном проведении обследования для подтверждения диагноза. При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную природу заболевания. На фоне	рентгеновских снимках. При биопсии легких определялись различные изменения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или гранулема без казеозного некроза). 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). Кроме того, сообщалось о внутриальвеолярном кровоизлиянии при использовании метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Данная нежелательная реакция также может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на внутриальвеолярное кровоизлияние следует рассмотреть вопрос о срочном проведении обследования для подтверждения диагноза. При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную
--	--

Изменение № 2 к Инструкции по применению

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 <i>Pneumocystis jirovecii</i>. <u>В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.</u> 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 больного, 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	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 <i>Pneumocystis jirovecii</i>. <u>В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.</u> 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 больного, 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).
--	---

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 значимого количества жидкости в полостях тела (гидроторакс, асцит), учитывая	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 значимого количества жидкости в полостях тела
---	--

удлинение периода полувыведения препарата у таких пациентов, терапию препаратом Метотрексат-Эбеве следует проводить с осторожностью, перед началом терапии препаратом жидкость следует эвакуировать путем дренирования, либо отказаться от применения препарата. Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности «печеночных» трансаминаз. Как и другие цитотоксические 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	(гидроторакс, асцит), учитывая удлинение периода полувыведения препарата у таких пациентов, терапию препаратом Метотрексат-Эбеве следует проводить с осторожностью, перед началом терапии препаратом жидкость следует эвакуировать путем дренирования, либо отказаться от применения препарата. Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности «печеночных» трансаминаз. Как и другие цитотоксические 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
--	--

приводить к повышению риска развития некроза мягких тканей или остеонекроза. Недостаточность фолиевой кислоты может усиливать токсическое действие метотрексата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременно применение фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алоpecia и повышение уровня печеночных ферментов). Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется проверить концентрацию витамина В₁₂, поскольку потребление фолата может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂, особенно у взрослых в возрасте старше 50 лет. Следует особенно тщательно контролировать состояние пациентов с предшествующей лучевой терапией, а также нарушенным общим состоянием. Дегидратация также может потенцировать токсическое действие	сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития некроза мягких тканей или остеонекроза. Недостаточность фолиевой кислоты может усиливать токсическое действие метотрексата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременно применение фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алоpecia и повышение уровня печеночных ферментов). Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется проверить концентрацию витамина В₁₂, поскольку потребление фолата может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂, особенно у взрослых в возрасте старше 50 лет. Следует особенно тщательно контролировать состояние пациентов с предшествующей лучевой терапией, а также нарушенным общим состоянием. Дегидратация также может
--	--

препарата Метотрексат-Эбеве, 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 фолином (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 препаратом Метотрексат-Эбеве 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	потенцировать токсическое действие препарата Метотрексат-Эбеве, 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 фолином (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 препаратом Метотрексат-Эбеве за одну неделю до хирургического вмешательства и возобновить через одну или две недели после операции. Следует соблюдать особую осторожность при применении
--	--

активными инфекциями. Применение метотрексата у пациентов с синдромом иммунодефицита противопоказано. При повышении температуры тела (более 38 °С) элиминация метотрексата значительно замедляется. Препарат Метотрексат-Эбеве может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих препарат Метотрексат-Эбеве в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают соответствующую терапию. Изучается использование режимов с высокой дозой для лечения новообразований вне одобренных показаний; терапевтическая польза не доказана. До начала лечения препаратом Метотрексат-Эбеве необходимо исключить беременность. Препарат Метотрексат-Эбеве обладает	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. Препарат Метотрексат-Эбеве может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих препарат Метотрексат-Эбеве в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают соответствующую терапию. Изучается использование режимов с высокой дозой для лечения новообразований вне одобренных показаний; терапевтическая польза не доказана. До начала лечения препаратом Метотрексат-Эбеве необходимо исключить беременность. Препарат
--	--

эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия препаратом Метотрексат-Эбеве сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии препаратом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии препаратом Метотрексат-Эбеве 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 препарата Метотрексат-Эбеве 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	Метотрексат-Эбеве обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия препаратом Метотрексат-Эбеве сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии препаратом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии препаратом Метотрексат-Эбеве и на протяжении 6 месяцев после ее завершения женщинам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии препарата Метотрексат-Эбеве на репродуктивность и развитие плода. Мужчины репродуктивного возраста должны быть предупреждены об имеющихся рисках, не рекомендуется планирование зачатия во время лечения и в течение 3 месяцев после отмены препарата. Поскольку в процессе лечения возможно развитие
---	---

бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы перед началом лечения.	необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы перед началом лечения.
Сообщалось о возникновении тяжелых, иногда смертельных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), после однократного или длительного применения метотрексата.	Сообщалось о возникновении тяжелых, иногда смертельных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), после однократного или длительного применения метотрексата.
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 метотрексатом.	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 метотрексатом.
При терапии высокими дозами возможно выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в	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 рН 6,5–7,0 посредством перорального (5 таблеток по 625 мг каждые 3 часа) 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) с возможным летальным исходом. 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 обследование. По результатам этих обследований лечение метотрексатом может быть признано неподходящим для некоторых пациентов. Кроме того, при наличии таких	почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения рН 6,5–7,0 посредством перорального (5 таблеток по 625 мг каждые 3 часа) 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) с возможным летальным исходом. 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 обследование. По результатам этих обследований лечение метотрексатом может быть признано неподходящим для некоторых пациентов. Кроме того, при наличии таких
--	--

неактивных хронических инфекций, как опоясывающий герпес или туберкулез, следует соблюдать осторожность из-за их возможной активации. Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей терапии цисплатином, дегидратации, нарушение функции печени или снижение рН 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	неактивных хронических инфекций, как опоясывающий герпес или туберкулез, следует соблюдать осторожность из-за их возможной активации. Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей терапии цисплатином, дегидратации, нарушение функции печени или снижение рН 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. Также описаны случаи развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у	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. Также описаны случаи развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у
---	---

пациентов, принимающих метотрексат, в основном в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. ПМЛ может заканчиваться летальным исходом и должна приниматься во внимание при дифференциальной диагностике пациентов с иммуносупрессией, у которых была впервые выявлена или было отмечено ухудшение неврологической симптоматики. При применении метотрексата в дозе выше 100 мг/м ² обязательно применение «терапии спасения» кальция фолинатом через 42–48 ч после введения метотрексата. Доза кальция фолината определяется в зависимости от величины примененной дозы метотрексата, продолжительности его инфузии. Концентрацию метотрексата необходимо определять через 24, 48 и 72 ч и, при необходимости, в течение длительного времени, для определения оптимальной продолжительности терапии кальция фолинатом. Применение метотрексата совместно с инфузией эритроцитарной массы (в течение	пациентов, принимающих метотрексат, в основном в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. ПМЛ может заканчиваться летальным исходом и должна приниматься во внимание при дифференциальной диагностике пациентов с иммуносупрессией, у которых была впервые выявлена или было отмечено ухудшение неврологической симптоматики. При применении метотрексата в дозе выше 100 мг/м ² обязательно применение «терапии спасения» кальция фолинатом через 42–48 ч после введения метотрексата. Доза кальция фолината определяется в зависимости от величины примененной дозы метотрексата, продолжительности его инфузии. Концентрацию метотрексата необходимо определять через 24, 48 и 72 ч и, при необходимости, в течение длительного времени, для определения оптимальной продолжительности терапии кальция фолинатом. Применение метотрексата совместно с инфузией эритроцитарной массы (в течение
---	---

Изменение № 2 к Инструкции по применению С. 35 из 35

24 ч) требует тщательного контроля за состоянием пациента, так как возможно повышение плазменной концентрации препарата.	24 ч) требует тщательного контроля за состоянием пациента, так как возможно повышение плазменной концентрации препарата.
--	--

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
АО «Сандоз»

Приорова А.А.

