

**Пам'ятка щодо застосування препарату  
Метотрексат 50 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів (20 мл – 1000 мл)**

**Склад**

- 1 мл препарату містить 50,0 мг метотрексату

Допоміжні речовини:

- Натрію гідроксид або кислота хлористоводнева
- Вода для ін'єкцій

**Лікарська форма**

Концентрат для інфузійних лікарських засобів.

**Інформація щодо застосування**

*(Витяг з Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого Наказом міністерства охорони здоров'я України 13.06.2022 р. № 1011).*

**Фармакотерапевтична група**

L01BA01 – Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

**Основна фармакотерапевтична дія**

Антагоніст фолієвої кислоти, належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів, діє під час S-фази клітинного циклу і конкурентно інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, що є необхідним для синтезу ДНК та реплікації клітин; оскільки проліферація злоякісних тканин швидша за норму, метотрексат може порушувати їхній розвиток, не завдаючи незворотної шкоди нормальним тканинам.

**Показання**

У вигляді монотерапії або у поєднанні з іншими цитотоксичними засобами застосовується для лікування широкого спектру онкологічних захворювань.

Хоріокарцинома.

Гострий лімфоцитарний лейкоз.

Неходжкінська лімфома.

Рак молочної залози.

Нейролейкоз.

Остеосаркома.

Запущений рак голови та шиї.

**Спосіб застосування та дози**

Метотрексат має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Увага! Метотрексат 50 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів має бути розведений перед використанням!

Спосіб введення: внутрішньом'язово, внутрішньовенно (шляхом болюсних ін'єкцій або інфузій), інтратекально, внутрішньоартеріально та інтравентрикулярно.

Дози визначають залежно від маси або площі поверхні тіла пацієнта, за винятком випадків інтратекального та інтравентрикулярного введення, коли максимальна доза не повинна перевищувати 15 мг, а максимальна рекомендована концентрація складає 5 мг/мл.

Високі дози (більше 100 мг) зазвичай вводять шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю не більше 24 годин.

Дози і схеми лікування можуть значно варіювати.

Лейкоз: 3,3 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з іншими цитостатиками 1 р/день протягом 4-6 тижнів; 2,5 мг/кг кожні 2 тижні; 30 мг/м<sup>2</sup>/тиждень – підтримуюча терапія. Інтенсивна терапія високими дозами 1-12 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла (внутрішньовенно протягом 1-6 год.) кожні 1-3 тижні; 20 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з іншими цитостатиками 1 р/тиждень.

Неходжкінська лімфома: комбінована терапія 500-2000 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла з інтервалами 1 або 3 тижні; 7500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньовенно 1 р/тиждень.

Рак молочної залози: 40 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно у комбінації з іншими цитостатиками у день 1, або 1 та 3, або 1 та 8, або 3 рази на рік.

Метотрексат є частиною курсу хіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан + адриаміцин + 5-фторурацил), протягом якого доза метотрексату зазвичай складає 40 мг внутрішньовенно у дні 1 та 8, курс лікування повторюється із інтервалом у 3 тижні.

Визначена добова доза (DDD): парентерально – не визначено.

### **Побічна дія та ускладнення при застосуванні**

Тромбоцитопенія, лейкопенія, стоматит, біль у животі, анорексія, нудота і блювання (особливо протягом перших 24-48 год.), головний біль, втома, сонливість, парестезія/гіпестезія; зниження кліренсу креатиніну, збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), ЛФ, білірубину, зниження кліренсу креатиніну; інтерстиціальний пневмоніт, альвеоліт, які можуть мати летальний наслідок; екзантема, еритема, свербіж, оперізуючий лишай; анемія, панцитопенія, мієлосупресія, агранулоцитоз; опортуністичні інфекції, які можуть бути летальними, сепсис; нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, розсіяне ураження вірусом простого герпесу, цитомегаловірусні інфекції; злоякісні новоутворення, синдром лізису пухлини; мегалобластна анемія, апластична анемія, еозинофілія, нейтропенія, лімфаденопатія, лімфопроліферативні розлади; алергічні реакції, анафілактичний шок, алергічний васкуліт, лихоманка, імуносупресія, гіпогаммаглобулінемія; цукровий діабет; депресія, коливання настрою, мінущі розлади чутливості; судоми, енцефалопатія/лейкоенцефалопатія (у разі парентерального застосування), геміпарез, запаморочення, сплутаність свідомості, парез, розлади мови, включаючи дизартрію, афазію, мієлопатія (після люмбального застосування), незвичайне краніальне сенсорне сприйняття, міастенія, біль у кінцівках, порушення смаку, гострий асептичний менінгіт з менінгіальним синдромом, збільшення тиску спинномозкової рідини після інтратекального введення; в/в введення може призвести до гострого енцефаліту, гострої енцефалопатії з летальним наслідком; затуманення зору, помутніння зору, тяжка дизопія, періорбітальний набряк, блефарит, сльозотеча, світлобоязнь, кон'юнктивіт, мінуща сліпота, втрата зору; гіпотонія, ексудативний перикардит, тампонада перикарду, перикардит; васкуліт, артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз вен сітківки і легенева емболія; легеневий фіброз, плеврит, фарингіт, зупинка дихання, хр. інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, астмоподібні реакції з кашлем, задишкою, патологічним результатом тесту легеневої функції, пневмоцистна пневмонія; ШКК, панкреатит, ентерит, гінгівіт, мелена, блювання кров'ю, неінфекційний перитоніт; жирові перетворення печінки, хронічний фіброз печінки, цироз печінки, зниження сироваткового альбуміну, гепатотоксичність, гострий гепатит, поновлення хр. гепатиту, г. некроз печінки, печінкова недостатність, реактивація гепатиту В, загострення гепатиту С; випадіння волосся, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, герпетичні висипання, світлочутливість, кропив'янка, посилення пігментації шкіри, порушення загоєння ран, акне, виразки шкіри, синці, еритема, нодульоз, болісні ерозії псоріазу, посилення пігментації нігтів, оніхолісис, збільшення ревматичних вузлів, фурункульоз, телеангіектазія, гостра паранісія, лущення шкіри/ексфолюативний дерматит; артралгія/міалгія, остеопороз, перелом; тяжка нефропатія, ниркова недостатність, цистит з виразкою, порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія, гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини, креатиніну в сироватці крові, азотемія, гематурія, протеїнурія; вроджені вади плоду, аборт, смерть плоду; вагінальні виразки та запалення, порушення менструального циклу, порушення овогенезу/сперматогенезу, імпотенція, безпліддя, втрата лібідо, мінуща олігоспермія, виділення з піхви, розлади циклу, гінекомастія, раптова смерть; при інтратекальному застосуванні: г. хімічний арахноїдит, підгостра мієлопатія, хронічна лейкоенцефалопатія.

При внутрішньовенному введенні: гострий енцефаліт, гостра енцефалопатія з летальним наслідком.

При внутрішньом'язовому введенні: місцеві реакції, формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини.

### **Протипоказання**

Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.  
Значні порушення функції печінки (рівень білірубину вище 85,5 мкмоль/л).  
Зловживання алкоголем.  
Порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв).  
Порушення з боку системи кровотворення (гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія, виражена анемія).  
Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (туберкульоз, ВІЛ).  
Стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту.  
Період вагітності.  
Період годування груддю.  
Вакцинація живими вакцинами у період лікування.  
Імунодефіцит.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

5-фторурацил – підвищує T<sub>1/2</sub> 5-фторурацилу.  
Азоту закис – підвищення впливу метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти (непрогнозоване зниження функцій кісткового мозку високого ступеня тяжкості, стоматит).  
Алкалоїди барвінку – підвищує внутрішньоклітинні концентрації метотрексату і поліглутаматів метотрексату.  
Алкоголь – уникати вживання, підвищує ризик гепатотоксичної дії метотрексату.  
Антиконвульсанти – зниження концентрації метотрексату в крові.  
Аспарагіназа – антагоністичний вплив на метотрексат.  
Ацитретин – підвищує ризик розвитку гепатотоксичності.  
Барбітурати – підвищення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).  
Етретинат – підвищує ризик розвитку гепатотоксичності.  
Інгібітори протонної помпи – зниження чи затримка ниркового кліренсу метотрексату і підвищення концентрації у плазмі.  
Кислота фолієва – послаблення дії метотрексату.  
Колестирамін – підвищує позаниркове виведення метотрексату.  
Кортикостероїди при одночасному застосуванні зумовлюють дисемінований оперізуючий лишай у пацієнтів з оперізуючим лишаєм або постгерпетичну невралгію.  
Кофеїн – зниження ефективності метотрексату. Уникати надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн.  
Лефлуномід – призначати з обережністю! Підвищення частоти розвитку панцитопенії і гепатотоксичних ефектів.  
Меркаптопурин – підвищення концентрації меркаптопурину у плазмі крові.  
Метамізол натрію – призначати з обережністю!  
НПЗЗ – підвищення ризику токсичних ефектів.  
Оксацилін – суттєве підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові.  
Омепразол – зниження ниркового кліренсу метотрексату.  
Пантопразол – зниження ниркової елімінації метаболіту 7-гідроксиметотрексату.  
Параамінобензойна кислота – підвищення ризику розвитку токсичності; посилення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).  
Пеніциліни – зниження ниркового кліренсу метотрексату, підвищення його концентрації у сироватці крові та посилення токсичної дії на систему кровотворення і ШКТ.  
Пероральні контрацептиви – підвищення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).  
Піриметамін – ризик розвитку панцитопенії, гематологічних порушень.  
Похідні амідопірину – підвищення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).  
Пробенецид – підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові та посилення гематологічної токсичності.  
Прокарбазин – підвищує ризик порушення функції нирок.  
Саліцилати – підвищує ризик токсичних ефектів.

Сульфонаміди – зниження ниркового кліренсу метотрексату, підвищення його концентрації у сироватці крові та посилення токсичної дії на систему кровотворення і ШКТ.

Теофілін – зниження ефективності метотрексату. Уникати надмірного вживання напоїв, що містять теофілін.

Тетрацикліни – підвищення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).

Транквілізатори – підвищення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).

Триметоприм/сульфаметоксазол – можливість розвитку гематологічних порушень.

Фенілбутазон – підвищує біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).

Фенітоїн – підвищення біодоступності метотрексату (опосередковане підвищення дози).

Хлорамфенікол – ризик гематологічних порушень.

Цефалотин натрію – зниження ниркового кліренсу метотрексату, підвищення його концентрації у сироватці крові та посилення токсичної дії на систему кровотворення і ШКТ.

Ципрофлоксацин – з обережністю, знижує канальцеву секрецію у нирках, підвищення концентрації метотрексату у сироватці крові та посилення токсичної дії на систему кровотворення і ШКТ.

Цитарабін – можливі випадки тяжких невротичних розладів переважно у дітей та підлітків при одночасному застосуванні.

Цитостатики – послаблюють кліренсу метотрексату.

### **Особливості застосування**

*Особливості застосування при порушенні функції печінки.*

Чинить токсичну дію на печінку.

*Особливості застосування при порушенні функції дихальної системи.*

Ураження легень може розвиватися при лікуванні метотрексатом у будь-яких дозах. Легеневі захворювання вимагають швидкої діагностики і відміни метотрексату. Протипоказано при тяжких, гострих або хронічних інфекціях (туберкульоз).

*Особливості застосування і обмеження у дітей, віком до 12 років.*

При гострому лімфоцитарному лейкозі та неходжкінській лімфомі (у складі комбінованої терапії) у дітей з гострим лімфобластним лейкозом може спостерігатись тяжка нейротоксичність після лікування метотрексатом внутрішньовенно у середніх дозах (1 г/м<sup>2</sup> ППТ). Проявляється через узагальнені або часткові епілептичні напади. У симптоматичних пацієнтів лейкоенцефалопатія та/або мікроангіопатична кальцифікація спостерігались під час діагностичної візуалізації. Розчин для ін'єкцій не рекомендується дітям до 3 років. Розчин для інфузій обережно необхідно застосовувати немовлятам, оскільки у них знижені функції печінки та нирок.

*Особливості застосування і обмеження у осіб похилого та старечого віку.*

З обережністю внаслідок зниження функції нирок та печінки. Розглядати можливість зменшення дози та уважно спостерігати за станом хворого.

### **Умови та термін зберігання**

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Термін придатності: 90 діб.

### **Категорія відпуску**

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

### **Фармацевтична опіка**

*Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.*

З обережністю у разі пригнічення функції кісткового мозку, порушеннях функції нирок, виразкового коліту, виразкового стоматиту, діареї, поганого загального стану. За наявності плеврального ексудату або асцити перед лікуванням порожнини дрениувати. При появі симптомів з боку ШКТ лікування припинити. У разі продовження терапії можливі геморагічний ентерит та перфорація кишечника може знижувати фертильність і спричиняти олігоспермію, порушення менструальної функції, аменорею.

Регулярно робити повний аналіз крові, аналіз сечі, функціональні ниркові тести і функціональні печінкові тести. При лікуванні високими дозами визначати концентрацію в плазмі.

Особливу увагу приділяти ознакам гепатотоксичності. Може раптово спричинити пригнічення функції кісткового мозку.

Не містить антимікробних компонентів, невикористані розчини повинні знищуватися.

Не змішувати з іншими ЛЗ в одному інфузійному розчині. Не має шкірно-наривної дії і не повинен зашкодити у разі потрапляння на шкіру. При подразненні шкіри її можна змастити кремом. У разі небезпеки системної абсорбції значної кількості прийняти антидот – фолінат кальцію. Вагітні медичні працівники не повинні працювати з метотрексатом.

Невикористані розчини, інструменти та матеріали, що були в контакті з метотрексатом, мають знищуватися шляхом спалення.

Проводити ретельніший моніторинг рівнів ферментів печінки у пацієнтів, які приймають одночасно інші гепатотоксичні препарати. У період лікування не проводити вакцинацію живими вакцинами. Особлива обережність при лікуванні пацієнтів із неактивними хронічними інфекціями (такими як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через їхню можливу активацію. При лікуванні псоріазу застосування обмежувати, вводячи його при тяжкій формі псоріазу, коли інші форми лікування не ефективні, але тільки тоді, коли діагноз встановлений за допомогою біопсії та/або після консультації дерматолога.

*Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.*

Може негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та механізмами.

Якщо один з партнерів приймає метотрексат, пара повинна користуватися контрацептивними засобами протягом усього періоду лікування і щонайменше три місяці після закінчення терапії. Усім жінкам, які бажають мати дитину, якщо це можливо, до початку терапії проконсультуватися у генетичному центрі щодо ризику дії на репродуктивну функцію, а чоловікам проконсультуватися щодо можливості консервації сперми до початку лікування.

Через токсичну дію на печінку не приймати додаткові гепатотоксичні препарати, якщо тільки це не є дійсно необхідним, а також уникати споживання алкоголю або зменшити його споживання до мінімуму.

#### **Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)**

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на [office@chemoteka.com.ua](mailto:office@chemoteka.com.ua):

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>