

ИАЛ  
ОДОБРЕНО!  
ДАТА 11.10.05г.

## ЛИСТОВКА ЗА ПАЦИЕНТА

### МЕТНОТРЕХАТЕ МЕТОТРЕКСАТ

Инжекционен разтвор 25 мг/мл

Преди да започнете да приемате това лекарство прочетете внимателно цялата листовка.

- Пазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас и не трябва да го давате на други хора. То може да им навреди дори ако техните оплаквания са същите като Вашите.
- Това лекарство е цитостатик и ще Ви бъде приложено от специално обучен медицински персонал.

#### В тази листовка:

1. Какво представлява МЕТОТРЕКСАТ и за какво се употребява
2. Преди да започнете да приемате МЕТОТРЕКСАТ
3. Как трябва да се прилага МЕТОТРЕКСАТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхраняване на МЕТОТРЕКСАТ
6. Допълнителна информация

Лекарственото вещество е methotrexate (метотрексат). Всеки флакон съдържа 25 мг/мл от лекарственото вещество.

Помощните вещества са: натриев хлорид, натриев хидроксид, вода за инжекции.

#### **Притежател на разрешението за употреба:**

Pfizer Enterprises SARL, Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855  
Luxembourg, G. D. of Luxembourg

#### **Производител:**

Pfizer (Perth) Pty Ltd, 15 Brodie Hall Drive, Technology park, Bentley, Western Australia 6102,  
Australia.

## 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА МЕТОТРЕКСАТ И ЗА КАКВО СЕ УПОТРЕБЯВА

МЕТОТРЕКСАТ се предлага под формата на флакони, съдържащи 2 мл или 20 мл инжекционен разтвор на methotrexate 25 мг/мл.

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

МЕТОТРЕКСАТ принадлежи към група лекарства, наречени цитостатици, които се използват за лечение на онкологични заболявания, както и за лечението на някои незлокачествени болести.

#### Онкологични показания

МЕТОТРЕКСАТ се използва при лечението на следните солидни тумори и злокачествени хематологични (на кръвта) заболявания:

- рак на гърдата;
- рак на шийката на матката;
- рак на глава и шия (сквамозен карцином);



- остеосарком (рак на костите);
- гестационни трофобластни неоплазии (злокачествени заболявания, свързани с бременността);
- дребноклетъчен рак на белия дроб;
- рак на пикочния мехур (локално напреднал/метастазирал);
- остра лимфобластна левкемия (злокачествено заболяване на кръвта);
- лечение и профилактика на менинголевкемия или лимфом (злокачествени заболявания на кръвната или лимфната система);
- неходжкинови лимфоми (злокачествени заболявания на лимфната тъкан);
- хистиоцитен или лимфоцитен лимфом, лимфом на Burkitt (злокачествени заболявания на лимфната тъкан);
- рак на яйчниците;
- рак на тестисите.

#### Неонкологични показания

- агресивна форма на ревматоиден артрит (заболявания на ставите), неповлияващ се от обичайната терапия;
- тежък псориазис (кожно заболяване).

## 2. ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ ДА ПРИЕМАТЕ МЕТОТРЕКСАТ

МЕТОТРЕКСАТ ще Ви бъде прилаган от медицински персонал, специално обучен и опитен в приложението на цитостатици.

#### **МЕТОТРЕКСАТ няма да Ви бъде приложен при:**

- установена свръхчувствителност към methotrexate
- тежко бъбречно увреждане.

Наличието на чернодробно увреждане, алкохолизъм, миелосупресия (потискане на костния мозък), тежки инфекции, пептична язва на стомаха или дванадесетопръстника или улцерозен колит (заболяване на червата) изискват изключително внимание при употребата на МЕТОТРЕКСАТ като антинеопластично лечение и са противопоказание за неговата употреба при лечение на псориазис или ревматоиден артрит.

#### **Повишено внимание по отношение на МЕТОТРЕКСАТ**

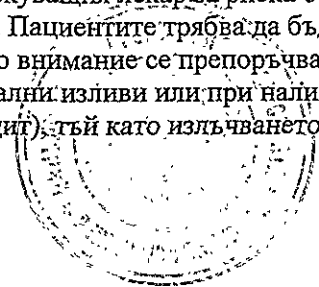
МЕТОТРЕКСАТ трябва да се използва само под стриктното наблюдение на лекар, специализиран в употребата на противоракови средства, за предпочитане в здравно заведение с опит в провеждането на такъв тип лечение.

Като общо правило МЕТОТРЕКСАТ трябва да се прилага под ръководството на лекари, добре обучени в употребата на цитостатици. Задължително е стриктното мониториране за токсичност, особено при използване на високи дози.

Лечението на ревматоиден артрит и псориазис трябва също да бъде назначавано и наблюдавано от лекар-специалист.

Въпреки че по честота и тежест токсичните ефекти са вероятно свързани с дозата и/или честотата на приложение на лекарството, токсичност може да възникне при всяка дозировка.

Пациентите трябва да бъдат напълно информирани от лекуващия лекар за риска от токсичност преди да започнат лечението с МЕТОТРЕКСАТ. Пациентите трябва да бъдат стриктно мониторираны по време на лечението, като особено внимание се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане, както и при такива с плеврални изливи или при наличие на допълнителен трети пространствен компартимент (напр. асцит), тъй като излъчването на лекарството може да бъде затруднено.



Рутинните изходни изследвания трябва да включват: пълна кръвна картина, бъбречни и чернодробни функционални тестове и рентгенография на бял дроб и сърце. По време на лечението на ревматоиден артрит и псориазис се препоръчва мониториране на кръвните показатели (поне един път месечно) и чернодробната и бъбречната функция (веднъж месечно до веднъж на три месеца). При онкологичните пациенти обикновено се изисква по-често мониториране. По време на лечението с МЕТОТРЕКСАТ рН на урината трябва да се поддържа алкално.

Амбулаторните пациенти на терапия с МЕТОТРЕКСАТ трябва да бъдат информирани за белезите и симптомите на токсичност, за необходимостта да посещават лекаря си веднага, ако се появят, и за нуждата от контролни прегледи, включително лабораторни изследвания за проследяване на токсичността.

*Специални предупреждения и предпазни мерки важат за следните случаи:*

*Инфекции:* Лечението с МЕТОТРЕКСАТ води до потискане на имунната система, което може евентуално да доведе до сериозни или дори смъртоносни инфекции. Трябва внимателно да се следи за белези/симптоми на инфекция и при необходимост да се назначи мощна антибиотична терапия.

*Стомашиночревна токсичност:* При поява на тежки и многократни повръщания, тежка и рецидивираща (продължителна) диария или разпространен улцериращ стоматит (разязвяване на устната кухина) лечението с МЕТОТРЕКСАТ трябва да бъде прекратено поради риск от развитие на хеморагичен ентерит (тежко възпаление на тънките черва) и перфорация на червата.

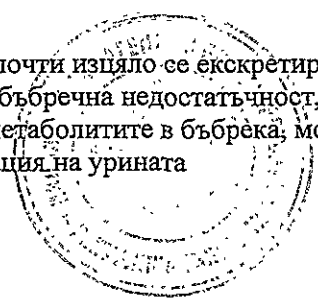
*Чернодробна токсичност:* Често след приложение на МЕТОТРЕКСАТ се наблюдават преходни отклонения в чернодробните тестове (повишени трансминази), които обикновено не изискват преоценка на терапията с МЕТОТРЕКСАТ. Хронична чернодробна токсичност (фиброза и цироза) могат да се появят след продължително (две години и повече) лечение и високи кумулативни дози на лекарството. Въпреки че понастоящем чернодробната биопсия се счита за единственото сигурно доказателство за индуцирана от МЕТОТРЕКСАТ чернодробна токсичност, функционалните чернодробни тестове трябва да се повтарят периодично по време на лечението. Необходимо е специално внимание при предшестващо увреждане на черния дроб или нарушена чернодробна функция. Персистиращи патологични отклонения и/или значително намаляване на серумния албумин могат да са показатели за сериозно токсично увреждане на черния дроб и изискват преоценка.

*Белодробна токсичност:* МЕТОТРЕКСАТ може да причини белодробна токсичност и пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани за белодробни белези/симптоми (напр. суха, непродуктивна кашлица). При наличие на такива прояви лечението трябва да се спре и да се започне подходяща поддържаща терапия.

*Токсичност за централната нервна система:* Системното приложение на високи дози или интратекалното (в гръбначномозъчната течност) приложение на МЕТОТРЕКСАТ може да предизвикат значителна токсичност за централната нервна система. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за неврологични белези/симптоми. При появата им лечението трябва да бъде преустановено и да бъде назначена подходяща терапия.

*Кожна токсичност:* Пациентите на терапия с МЕТОТРЕКСАТ трябва да избягват да стоят продължително на слънце незащитени или да ползват солариум поради опасност от повишена светлочувствителност.

*Бъбречна функция:* МЕТОТРЕКСАТ не е нефротоксичен, но почти изцяло се екскретира чрез бъбреците. Рискът от бъбречно увреждане, водещо до остра бъбречна недостатъчност, дължаща се основно на утаяване на непромененото лекарство и метаболитите в бъбрека, може да бъде намален чрез адекватна перорална хидратация и алкализация на урината



(МЕТОТРЕКСАТ е слаба киселина и показва склонност към утаяване при рН на урината под 6,0). Периодично трябва да се изследва бъбречната функция.

**Високодозова терапия:** Задължително трябва да се прилага фолиева киселина (калциев фолинат) при лечение с високи дози МЕТОТРЕКСАТ. Трябва да се прилагат фолиева киселина, оводняване и алкализизиране на урината при постоянно проследяване на токсичните ефекти и елиминирането на МЕТОТРЕКСАТ.

### **Бременност**

Аборти, смърт на плода и/или вродени аномалии са възниквали при бременни жени на терапия с МЕТОТРЕКСАТ. Ако лекарството се прилага по време на бременност или пациентката забременее, докато приема МЕТОТРЕКСАТ, тя трябва да бъде информирана за възможната опасност за плода.

Жени в репродуктивна възраст не трябва да приемат лекарството, докато не се изключи бременност. Те трябва да бъдат съветвани да прилагат сигурни контрацептивни мерки по време на и около 3 месеца след спиране на лекарството.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да вземате каквото и да е лекарство, ако сте бременна.

### **Кърмене**

Майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, докато са на терапия с МЕТОТРЕКСАТ, тъй като лекарството се екскретира с кърмата и може да е възможна причина за сериозни нежелани реакции.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да вземате каквото и да е лекарство, докато кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Няма данни, които категорично да се отнасят до ефекта на лечението с МЕТОТРЕКСАТ върху способността за шофиране или работа с машини. На базата на описваните нежелани реакции, обаче, лекарството се счита за потенциално опасно.

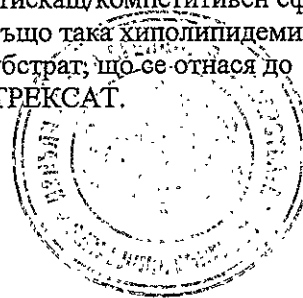
### **Приемане на други лекарства с МЕТОТРЕКСАТ**

Преди да започнете да вземате каквото и да е ново лекарство с МЕТОТРЕКСАТ трябва да говорите с Вашия лекар. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако в момента вземате или наскоро сте вземали каквото и да е друго лекарство, даже и без лекарско предписание.

МЕТОТРЕКСАТ и някои други лекарства могат да си влияят едно на друго (взаимодействие).

МЕТОТРЕКСАТ често се използва в комбинация с други цитостатици. При комбинация на лекарства с подобни фармакологични ефекти в химиотерапевтичните схеми могат да се очакват прояви на адитивна токсичност. Изисква се специално проследяване по отношение на костномозъчно потискане, бъбречна, стомашночревна и белодробна токсичност.

След резорбцията МЕТОТРЕКСАТ се свързва частично със серумния албумин: едновременната употреба на други лекарства, конкуриращи се за едни и същи места на свързване, може да доведе до изместване на МЕТОТРЕКСАТ, увеличаване на плазмената концентрация и риск от токсичност. *Салицилати, сулфонамиди, сулфанилурейни съединения, phenytoin, phenylbutazone, аминобензоена киселина, някои антибиотици като пеницилини, tetracycline, pristinautycin, probenecid и chloramphenicol* имат потискащ/компетитивен ефект с МЕТОТРЕКСАТ върху свързването със серумните протеини. Също така хиполипидемичните съединения, напр. *cholestiramine*, са доказано предпочитания субстрат, що се отнася до серумните протеини, когато се приемат в комбинация с МЕТОТРЕКСАТ.



Тежко и понякога фатално усилване на токсичността на МЕТОТРЕКСАТ е съобщавано при едновременно приложение с *нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*, включително аспирин и други *салицилати, azapropazone, diclophenac, indomethacin* и *ketoprofen*. Механизмът не е изяснен, но може да включва както изместване на Methotrexate от протеин-свързващите места, така и потискащия ефект на НСПВС върху образуването на простагландин Е2, което води до значително намаляване на бъбречния кръвоток, в резултат на което се намалява отделянето на МЕТОТРЕКСАТ. Съобщава се, че *naproxen* не влияе върху фармакокинетиката на МЕТОТРЕКСАТ, но е описан случай на фатално взаимодействие. Независимо от рисковете, МЕТОТРЕКСАТ и НСПВС често се изписват едновременно при лечението на ревматоиден артрит: при повишено внимание и подходящо проследяване ниските дози (7,5 до 15 mg/седмично), приемани в комбинация, не са противопоказани.

Едновременната употреба на *pyrimethamine* или *trimetoprim* може да увеличи токсичните ефекти на МЕТОТРЕКСАТ поради адитивен антифолатен ефект. Обратното, *мултивитамините*, включващи фолиева киселина или нейни деривати, могат да променят отговора към МЕТОТРЕКСАТ и не трябва да се дават на пациенти, приемащи МЕТОТРЕКСАТ.

Установено е, че прилагането на *L-asparaginase* може да противодейства на ефекта на МЕТОТРЕКСАТ.

При едновременна употреба на МЕТОТРЕКСАТ с *etretinate* е описан повишен риск от чернодробна токсичност.

Анестезията с *дiazotten оксид* потенцира ефекта на МЕТОТРЕКСАТ върху фолиевия метаболизъм, в резултат на което може да се стигне до тежка непредвидима миелосупресия и стоматит. Този ефект може да бъде намален чрез използване на защита с фолиева киселина.

*Amiodarone*, прилаган на пациенти на терапия с МЕТОТРЕКСАТ за псориазис, индуцира развитието на разязвени кожни лезии.

Описан е кожен рак при няколко пациенти с псориазис или *mycosis fungoides* (кожен Т-клетъчен лимфом), получаващи едновременно МЕТОТРЕКСАТ плюс *PUVA* (*methoxalen* и ултравиолетови лъчи).

Едновременно приложение на еритроцитна маса и МЕТОТРЕКСАТ трябва да става внимателно: пациенти на 24-часова инфузия с МЕТОТРЕКСАТ и последващи трансфузии са имали прояви на повишена токсичност, вероятно в резултат на продължителни високи серумни концентрации на МЕТОТРЕКСАТ.

МЕТОТРЕКСАТ е имunosупресор и може да намали имунния отговор към едновременно прилагани *ваксини*. Могат да се появят тежки антигенни реакции при едновременно прилагане на жива ваксина.

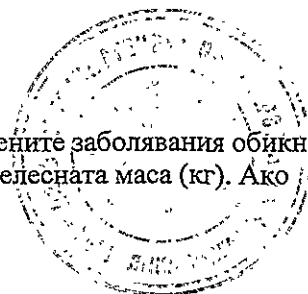
### 3. КАК ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА МЕТОТРЕКСАТ

МЕТОТРЕКСАТ ще Ви бъде прилаган от медицински персонал, специално обучен и опитен в приложението на цитостатици. Ако не сте сигурни за нещо попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи схемата за Вашето лечение.

#### Онкологични показания

Дозировката на МЕТОТРЕКСАТ за лечение на злокачествените заболявания обикновено се изчислява според телесната повърхност на пациента ( $m^2$ ) или телесната маса (кг). Ако



пациентът обаче има затлъстяване или тежка задръжка на течности, дозата трябва да бъде определяна според идеалното телесно тегло.

Терапевтичната доза на МЕТОТРЕКСАТ при лечението на злокачествените заболявания варира в много широки граници. Дозата, начинът на приложение (венозно болус, интрамускулно, интратекално) и терапевтичната схема варират според лекуваното заболяване, токсичността на едновременно използваното цитостатично лечение (лекарствено илъчетерапия), състоянието на пациента и прилагането на съответни химиопротектиращи и общоукрепващи средства.

Интравенозните дози на МЕТОТРЕКСАТ варират обикновено между 30 и 120 мг/м<sup>2</sup> на курс при пациенти с нормална бъбречна функция. Могат да се прилагат високи дози на МЕТОТРЕКСАТ до 12 - 15 мг/м<sup>2</sup> (например при лечението на остеосарком), но такива високи дози трябва да се прилагат заедно с фолиева киселина (ФА, калциев фолинат, защита с Leucovorin), за да се осигури предпазване от високата токсичност на МЕТОТРЕКСАТ. Още повече високите дози не трябва да се прилагат под формата на струйна венозна инжекция и изискват предварителна хидратация и алкализация на урината. Дозата на МЕТОТРЕКСАТ трябва да бъде коригирана, когато той се употребява заедно с други цитостатици с припокриваща се токсичност. Особено внимание е необходимо, когато МЕТОТРЕКСАТ се комбинира с други нефротоксични лекарства (напр. Cisplatin).

МЕТОТРЕКСАТ, приложен интратекално, се използва за лечението на менинголевкемията, тъй като преминаването на лекарството от кръвта към гръбначномозъчната течност е минимално. При интратекално приложение трябва да се използват разтвори на МЕТОТРЕКСАТ без консерванти. Преди интратекалното приложение на МЕТОТРЕКСАТ обикновено се изтегля гръбначномозъчна течност в обем, приблизително равен на обема на лекарството, което ще се инжектира (5- 15 мл). Препоръчителната доза на МЕТОТРЕКСАТ за интратекално приложение е 12 мг/м<sup>2</sup>, прилага се в продължение на 15-30 секунди един път или два пъти седмично. Съществува и алтернативна схема според възрастта на пациента: за деца под една година - 6 мг, 8 мг за едногодишните, 10 мг за двегодишните и 12 мг за възраст три и повече години.

Лъчетерапията на централната нервна система не трябва да се прилага едновременно с интратекален Methotrexate.

#### Неонкологични показания

При лечението на незлокачествените заболявания се използват ниски дози (прилагани под формата на мускулни инжекции).

■ *ревматоиден артрит*: МЕТОТРЕКСАТ се прилага в интермитиращи схеми с ниски дози.

Обикновено началната доза е 7,5 мг един път седмично, приложена като еднократна доза седмично или разделена на приеми от 2,5 мг на дванадесет часови интервали в три дози всяка седмица. Дозите на всяка от схемите могат да се коригират постепенно до постигане на оптимален терапевтичен отговор, но обикновено не трябва да се надвишава обща седмична доза от 20 мг. След постигане на оптимален клиничен отговор дозата трябва да се намалява до най-ниската възможна ефективна. Не е известна оптималната продължителност на терапията. Ограничени данни от дългосрочни проучвания сочат, че началното клинично подобрение се поддържа най-малко 2 години с продължителна терапия.

■ *псориазис*: терапията с МЕТОТРЕКСАТ трябва да се прилага в доза 10-25 мг/седмично. След постигане на оптимален клиничен отговор дозовият режим трябва да се намалява до достигане на най-ниската възможна доза и най-дългия интервал без лечение.

**Какво трябва да направите, ако приемете по-голямо количество МЕТОТРЕКСАТ?**

Това лекарство ще бъде прилагано от лекар или медицинска сестра и вероятността за предозиране е малка.



Острото предозиране с МЕТОТРЕКСАТ ще доведе до тежко потискане на костния мозък и стомашночревна токсичност с анорексия (болестно нежелание за хранене), прогресивна загуба на тегло и кръвниста диария. Фолиевата киселина (калциев фолинат, защита с Leucovorin) е мощно средство за неутрализиране на незабавния токсичен ефект на предозирания по невнимание МЕТОТРЕКСАТ. Прилагането на фолиева киселина трябва да започне възможно най-скоро, за предпочитане в рамките на първия час, в доза, равна или по-висока от дозата на МЕТОТРЕКСАТ.

В случаи на голямо предозиране може да се наложи хидратация и алкализирание на урината, за да се предотврати утаяване на лекарството и/или неговите метаболити в бъбречните тубули.

Инtrateкално предозиране по невнимание може да се овладее с повтарящи се лумбални пункции незабавно след установяването на предозирания, като гръбначномозъчната течност се дренира до нормализиране на налягането. Ако дозата надвишава 100 мг, трябва да се има предвид спешна неврохирургична операция (с вентрикуллумбална перфузия) след незабавен дренаж на гръбначномозъчната течност. Могат да се обмислят и продължителен дренаж на гръбначномозъчната течност или многократен обмен на гръбначномозъчната течност, но те вероятно не са толкова ефикасни.

#### 4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Много от нежеланите реакции при лечението с МЕТОТРЕКСАТ не биха могли да бъдат избегнати поради фармакологичното действие на лекарството. Нежеланите лекарствени реакции обаче обикновено са обратими, ако се установят рано. Основните токсични ефекти на МЕТОТРЕКСАТ засягат нормалните бързо разрастващи се тъкани, особено костния мозък и стомашночревния тракт. Обикновено най-ранните белези на токсичност са разязвяването по устната лигавица. Най-честите нежелани лекарствени реакции включват: стоматит (възпаление на устната кухина), левкопения (понижен брой бели кръвни клетки), гадене и стомашно неразположение. Както и при другите цитостатици обаче, различните дози/начини на приложение могат да доведат до различна по честота/интензивност токсичност.

Нежеланите лекарствени реакции за различните органи и системи са както следва:

*Ефекти върху кръвните показатели:* потискане на костния мозък (намален брой на клетките от всеки кръвен ред - левкопения, неутропения, тромбоцитопения и анемия). Най-ниската стойност на циркулиращите левкоцити (бели кръвни клетки), неутрофили (вид бели кръвни клетки) и тромбоцити обикновено е между 5 и 13 дни след интравенозна болусна доза (с възстановяване между 14 и 28 дни). Понякога левкоцитите и неутрофилите могат да намалят броя си двукратно - първото понижение възниква след 4-7 дни, а второто максимално понижение е след 12-21 дни, последвано от възстановяване. Могат да се очакват клинични последици като висока температура, инфекции и кървене с различни локализации.

Описани са случаи на мегалобластна анемия (особена форма на намаление на червените кръвни клетки), главно при пациенти в напреднала възраст на дългосрочна седмична терапия с МЕТОТРЕКСАТ. Допълнително приложение на фолиева киселина може да позволи продължаването на терапията с МЕТОТРЕКСАТ с преодоляване на анемията.

*Стомашночревни ефекти:* може да се появи мукозит (възпаление на лигавиците - стоматит, гингивит, глосит, ентерит), както и гадене, повръщане и диария. Клиничните последици от тази токсичност могат да бъдат разязвяване и кървене от лигавиците на устата и/или други участъци на стомашно-чревния тракт, перфорация на черва, дискомфорт в корема, анорексия.

Прилагането на МЕТОТРЕКСАТ е било свързано с остра и хронична чернодробна токсичност. Често са описвани промени във функционалните чернодробни тестове (увеличени трансаминази и LDH), но те обикновено се нормализират в рамките на един месец след спиране на терапията. Дългосрочното (2 години и повече) лечение и високите кумулативни дози на

лекарството могат да доведат до по-значими чернодробна фиброза или цироза. Изглежда, че рискът от развитие на хронична чернодробна токсичност при пациенти с псориазис зависи не само от кумулативната доза на лекарството, но също и от наличието на придружаващи заболявания, като алкохолизъм, затлъстяване, диабет, напреднала възраст и употреба на съединения, съдържащи арсен.

*Свърхчувствителност и кожни ефекти:* след прилагане на МЕТОТРЕКСАТ са описани еритематозни обриви, уртикария (алергичен обрив) и сърбеж. Описани са и анафилактични реакции (тежки алергични реакции) и кожни разязвяване/некрози (умъртвена тъкан), съответстващи на токсична епидермална некролиза (тежко кожно заболяване).

Може да възникнат и дерматити (кожни възпаления), акне/фурункулоза/фоликулит (възпалителни кожни заболявания), васкулит (възпаление на съдовете), петехии (точковидни кръвоизливи), екхимози (подкожни кръвоизливи), телеангиектазия (кожни промени), фотосензитивност (повишена светлочувствителност), кожна депигментация/хиперпигментация и алоpecia (опадане на косата). Парене и зачервяване могат да се появят в псориазисни участъци 1-2 дни след всяка доза, като те се утжняват от съпътстващо излагане на ултравиолетови лъчи.

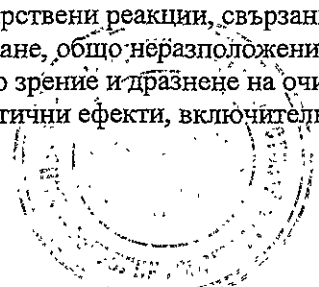
*Белодробни ефекти:* могат да възникнат различни белодробни заболявания (интерстициален пневмонит, интерстициална фиброза, обратими еозинофилни белодробни инфилтрати). Описвани са случаи на хронично интерстициално белодробно заболяване. Проявите на хронична интерстициална белодробна токсичност обикновено включват повишена температура, кашлица (особено, суха и непродуктивна), задъх, гръдна болка, хипоксемия и/или рентгенографски данни за белодробни инфилтрати (обикновено дифузни и/или алвеоларни).

*Ефекти върху централната нервна система:* при пациенти, получаващи интратекално високи дози МЕТОТРЕКСАТ, е описана невротоксичност. Химическият арахноидит (възпаление в централната нервна система) се проявява с главоболие, болка в гърба, вратна ригидност. Подострата форма на токсичност може да се характеризира с различни степени на пареза. Описани са случаи на параплегия и повишено ликворно налягане. Късният синдром, възникващ месеци до години след лечението, се характеризира с некротизираща левкоенцефалопатия (тежко заболяване на мозъка). Този синдром може да започне незабелязано и да прогресира до обърканост, ступор, гърчове, атаксия и деменция. Ефектите са дозозависими и обикновено са налице, когато МЕТОТРЕКСАТ се прилага интратекално в дози над 50 мг в комбинация с лъчетерапия на главата и системна терапия с МЕТОТРЕКСАТ. При деца, които са били на комбинирана терапия с МЕТОТРЕКСАТ интратекално и лъчетерапия на главата, са описани нарушения на познавателните функции.

*Ефекти върху пикочополовата и репродуктивната системи:* могат да се появят бъбречна недостатъчност, азотемия, цистит (възпаление на пикочния мехур), хематурия (кръв в урината). Описвани са също и други ефекти върху тези системи (дефектна овогенеза или сперматогенеза, преходна олигоспермия, нарушена функция на урогениталната система, повишена вагинална секреция, стерилитет, аборт и фетални аномалии).

*Карциногенност:* установено е, че химиотерапевтиците са свързани с увеличен риск от развитие на вторични тумори при хората. При терапия с МЕТОТРЕКСАТ са съобщавани доказателства за хромозомно увреждане на животински соматични клетки и човешки костномозъчни клетки.

*Други нежелани лекарствени реакции:* Други нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на МЕТОТРЕКСАТ включват: температура с втрисане, общо неразположение, умора, главоболие, гадене, световъртеж, шум в ушите, нарушено зрение и дразнене на очите. Метаболитни нарушения, бързо развитие на диабет и остеопоротични ефекти, включително асептична некроза на главата на фемура.





Ако някоя от изброените нежелани лекарствени реакции Ви безпокои или забележите нежелана лекарствена реакция, която не е описана в тази листовка, моля информирайте Вашия лекар.

## 5. СЪХРАНЯВАНЕ НА МЕТОТРЕКСАТ

Пазете МЕТОТРЕКСАТ на недостъпно за деца място.

Съхранявайте в оригиналната опаковка.

Да се съхранява при температура под 25°C на защитено от светлина място.

Не употребявайте след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Информацията в тази листовка се отнася само за МЕТОТРЕКСАТ. Този листовка не съдържа цялата информация за това лекарство.

Ако имате допълнителни въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба за каквато и да било информация, касаеща този лекарствен продукт.

ТП „Пфайзер НСР Корпорейшън“  
София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 115А  
тел. +359 2 970 4333

*Дата на последна редакция на листовката:*

