	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	МОДУЛЬ 1
	МЕТОТРЕКСАТ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 10 МГ/МЛ	

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), составленные в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке

1.3.1.1. Проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), составленный в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке

**Листок-вкладыш – информация для потребителя
МЕТОТРЕКСАТ, 10 мг/мл, раствор для инъекций
Метотрексат / Methotrexate**

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими.
- Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 данного листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ.
3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что из себя представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ,
и для чего его применяют**

Препарат МЕТОТРЕКСАТ, 10 мг/мл, раствор для инъекций, представляет собой цитостатическое средство (нарушает процессы роста, развития всех клеток организма, включая злокачественные) группы антиметаболитов – аналогов фолиевой кислоты, обладающее иммуносупрессивным (искусственно угнетает иммунитет) и противовоспалительным действием.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ применяют у взрослых, подростков и детей от 3 месяцев (только интратекальное введение, см раздел «Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ»).

Препарат МЕТОТРЕКСАТ можно применять как отдельно, так и вместе с другими препаратами, в составе так называемой химиотерапии, при:

- трофобластических опухолях – это группа предраковых и злокачественных новообразований;
- раке молочной железы;
- опухоли в области головы и шеи;
- неходжкинских лимфомах – это скопление в тканях неправильно работающих клеток иммунитета, нарушающих работу жизненно важных органов и систем, включая лимфосаркому (злокачественная опухоль);
- лимфатическом лейкозе (заболевание крови или костного мозга с увеличением количества лейкоцитов).

Препарат МЕТОТРЕКСАТ также показан при ревматических заболеваниях и заболеваниях кожи (применяется только **один раз в неделю**), таких как:

- активный ревматоидный артрит (РА) у взрослых пациентов;
- полиартритные формы (при поражении пяти и более суставов) тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) при недостаточном ответе на

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- тяжелый, рефрактерный к терапии, инвалидизирующий псориаз, который недостаточно реагирует на другие формы терапии, такие как светотерапия, PUVA-терапия и ретиноиды, а также тяжелый псориаз, который поражает суставы (псориатический артрит) у взрослых пациентов.

2. О чем следует знать перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ

Не применяйте препарат МЕТОТРЕКСАТ:

- если у вас аллергия на метотрексат или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у вас тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция);
- если у вас воспаление слизистой оболочки полости рта, язвы ротовой полости или желудочно-кишечного тракта;
- если у вас серьезное заболевание печени (тяжесть вашего заболевания определяет ваш врач);
- если у вас серьезное заболевание почек (тяжесть вашего заболевания определяет ваш врач);
- если у вас имеются или отмечались ранее нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, подавление кроветворения (гипоплазия костного мозга), снижение уровня лейкоцитов в крови (лейкопения), снижение уровня тромбоцитов в крови (тромбоцитопения) или снижение уровня эритроцитов и гемоглобина в крови с клиническими признаками, например шум в ушах, головная боль, головокружение (клинически значимая анемия));
- если у вас выраженное ослабление иммунитета, сопровождающееся слабостью и частыми инфекциями (иммунодефицит);
- если вы злоупотребляете алкоголем;
- если у вас есть заболевания системы кроветворения (например, после предшествующей лучевой или химиотерапии);
- при беременности (если нет жизненно важных показаний) и в период кормления ребенка грудью;
- при одновременной вакцинации живыми вакцинами.

Особые указания и меры предосторожности

Лечение препаратом МЕТОТРЕКСАТ должно назначаться и проводиться врачом, имеющим достаточный опыт применения метотрексата.

Рекомендуемые обследования и меры предосторожности

Даже при применении препарата МЕТОТРЕКСАТ в низких дозах могут возникнуть серьезные нежелательные реакции, поэтому необходимо находиться под наблюдением врача для своевременного их выявления.

Перед началом лечения

Перед началом лечения препаратом МЕТОТРЕКСАТ врач назначит обследования для оценки вашего состояния: клинический анализ крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов), биохимический анализ крови (с определением «печеночных» трансаминаз, концентрации альбумина плазмы крови), оценку функции почек, а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и вирусных гепатитов.

Из-за возможности серьезных токсических реакций (в том числе с летальным исходом) при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно в средних и высоких

дозах, метотрексат следует применять, только если потенциальная польза от лечения превосходит потенциальный риск. Сообщалось о летальных исходах при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Во время лечения

Во время лечения препаратом МЕТОТРЕКСАТ вы будете находиться под тщательным наблюдением врача, кроме этого, будут проведены:

- обследования полости рта и горла для выявления изменений слизистой оболочки (симптомы воспаления или изъязвление);
- анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, показателей функции печени;
- визуализирующие исследования для контроля функции печени (например, УЗИ – ультразвуковое исследование);
- биопсия печени (взятие небольших образцов ткани из печени для более тщательного изучения);
- исследование функции почек;
- проведение опроса о наличии каких-либо легочных заболеваний и, при необходимости, исследование функции легких.

Не следует пропускать регулярные визиты к врачу, так как вам будут назначены анализы и обследования. При наличии отклонений в результатах исследований, врач соответствующим образом скорректирует лечение.

Если вы, ваш партнер или опекун заметили появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов, включая общую мышечную слабость, нарушение зрения, изменения мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к врачу. Описанные состояния могут быть симптомами очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Прекращение применения метотрексата не всегда приводит к полному устранению возникших нежелательных реакций.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ оказывает токсическое действие на плод при применении его во время беременности, влияет на развитие сперматозоидов и яйцеклетки, вызывает нарушения фертильности. Метотрексат вызывает выкидыши и врожденные пороки развития.

Женщинам следует избегать беременности во время применения метотрексата, а также использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение не менее 6 месяцев после прекращения лечения.

Пациентам мужского пола рекомендуется использовать надежные средства контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после прекращения применения метотрексата. Более подробная информация представлена ниже в разделе «Беременность, грудное вскармливание и фертильность».

Обязательно сообщите врачу, если:

- у вас инсулин-зависимый сахарный диабет;
- у вас есть неактивная хроническая инфекция (например, туберкулез, гепатит В или С, опоясывающий лишай) или ветряная оспа;
- вы подвержены воздействию таких возбудителей, как вирус ветряной оспы или вирус опоясывающего лишая;
- у вас активная инфекция или кожное заболевание;
- у вас есть/были какое-либо заболевание печени или почек;
- у вас есть проблемы с функцией легких, наблюдаются кашель или одышка;
- у вас значительный избыточный вес;
- у вас есть патологическое скопление жидкости в брюшной полости или полости между

- легкими и грудной стенкой (асцит, плевральный выпот);
- у вас обезвоживание или состояние, которое может привести к обезвоживанию (рвота, диарея, воспаление слизистой оболочки полости рта);
 - у вас наблюдаются кровотечения или кровоподтеки, кровь в моче или красные пятна на коже;
 - у вас язва желудка, диарея или рвота кровью, стул черного цвета или кровь в кале;
 - вы проходили/проходите лучевую терапию или принимаете препараты, которые оказывают влияние на костный мозг;
 - вам требуется вакцинация. Вакцинация живыми вакцинами (например, против кори, эпидемического паротита, краснухи) не должна проводиться во время лечения метотрексатом в связи с повышенным риском заражения;
 - у вас нарушения иммунной системы или вы плохо себя чувствуете.

Кожные заболевания

На фоне применения препарата МЕТОТРЕКСАТ повышается чувствительность кожи к солнечному свету. Вам следует ограничить воздействие солнечных и ультрафиолетовых лучей ношением соответствующей закрытой одежды и использованием солнцезащитных кремов с высоким значением защитного фактора.

В ранее облученной области под воздействием метотрексата могут развиваться воспаление кожи (дерматит) или солнечные ожоги, так называемая «реакция «вспоминания»».

У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне ультрафиолетового облучения при терапии метотрексатом.

Метотрексат может вызывать тяжелые, иногда смертельные, кожные реакции, которые могут возникнуть даже после однократного применения.

Функция печени

Препарат МЕТОТРЕКСАТ может вызывать воспаление печени и хронические, возможно смертельные, заболевания печени, как правило, только после длительного применения. Поскольку метотрексат может вызывать повреждение печени, следует избегать одновременного применения лекарственных препаратов, которые также оказывают повреждающее действие на печень. Также следует избегать употребления алкоголя.

При возникновении язвенного стоматита (воспаления слизистой оболочки полости рта), кровянистой мокроты, кашля или рвоты с кровью, диареи, стула черного цвета или крови в кале, следует немедленно обратиться к врачу.

Функция легких

Терапия должна быть немедленно прекращена при развитии кашля, лихорадки, одышки, боли в груди или пневмонии. Осложнения со стороны легких, вызванные метотрексатом, могут возникнуть в любое время во время терапии и не всегда могут быть обратимыми. Сообщалось о легочном кровотечении при применении метотрексата пациентами с ревматологическими заболеваниями. Если у вас наблюдаются такие симптомы, как кровянистая мокрота или кашель, немедленно обратитесь к врачу.

Нервная система

Во время лечения препаратом МЕТОТРЕКСАТ сообщалось о случаях серьезных неврологических нежелательных реакций, такие как головная боль, кома, паралич и инсульт. Данные нежелательные реакции чаще всего наблюдались у детей и подростков, получавших метотрексат в сочетании с цитарабином.

Если введение метотрексата будет осуществляться интратекально, вы будете находиться под тщательным наблюдением на предмет выявления признаков нейротоксичности (повреждения нервной системы, которое может включать воспаление мозговых оболочек, временный или постоянный паралич, заболевание головного мозга).

Временный острый неврологический синдром также наблюдался при терапии высокими дозами метотрексата, в частности, поведенческие отклонения, очаговые сенсомоторные симптомы (включая временную слепоту) и нарушения рефлексов.

У детей с острым лимфобластным лейкозом может наблюдаться тяжелая нейротоксичность на фоне применения метотрексата в средних и высоких дозах, что наиболее часто проявляется в виде эпилептического припадка.

Новообразования

Сообщалось о случаях поражения белого вещества головного мозга. На фоне терапии малыми дозами метотрексата сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом, которые в некоторых случаях разрешались самостоятельно после отмены метотрексата.

У пациентов с быстрорастущими опухолями метотрексат может вызывать метаболические нарушения.

При остром лимфобластном лейкозе метотрексат может вызывать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки вследствие разрушения лейкоэмических клеток).

Другие препараты и препарат МЕТОТРЕКСАТ

Сообщите лечащему врачу о том, что вы принимаете/применяете, недавно принимали/применяли или можете начать принимать/применять какие-либо другие препараты.

Одновременное применение метотрексата с другими препаратами может привести к взаимному усилению или ослаблению эффекта, к усилению нежелательных реакций.

Сообщите своему врачу, если вы принимаете перечисленные ниже препараты или вам предстоит процедуры с их применением:

- лекарственные препараты, которые могут вызывать токсическое действие на печень (гепатотоксичность):
 - лефлуномид (препарат для лечения ревматоидного и псориатического артрита);
 - сульфасалазин (препарат для лечения ревматоидного артрита, воспаления кишечника);
 - производные салициловой кислоты (например, аспирин), которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим и болеутоляющим действием;
 - фенилбутазон или амидопирин (оказывают жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное действие);
 - препараты на основе солей золота (препараты для лечения туберкулеза);
 - пеницилламин (препарат для лечения отравлений тяжелыми металлами и ревматоидного артрита), гидроксихлорохин (препарат для лечения малярии);
- нестероидные противовоспалительные препараты. Имеются сообщения о возникновении серьезных нежелательных реакций, в том числе со смертельным исходом;
- азатиоприн (препарат для подавления иммунитета);
- ретиноиды, такие как этретинат (препараты для лечения псориаза и других кожных заболеваний);
- фенитоин, леветирацетам (препараты для предотвращения припадков при эпилепсии);
- цитостатики, такие как цисплатин, прокарбазин, L-аспарагиназа, 5-фторурацил, доксорубин, винкристин, 6-меркаптопурин, блеомицин или цитарабин (противоопухолевые препараты);
- триамтерен (мочегонный препарат);
- барбитураты (применяются в качестве противосудорожных препаратов и препаратов для вводного наркоза);
- анестезирующие препараты на основе оксида азота (закиси азота). Проконсультируйтесь с врачом, если вам предстоит операция, во время которой вы

- будете получать анестезию;
- лоразепам, алпразолам (психотропные препараты);
 - противозачаточные препараты (оральные контрацептивы);
 - пробенецид (препарат для лечения подагры);
 - пенициллин, тетрациклин, сульфаниламид, ципрофлоксацин, прistinамицин и хлорамфеникол, ко-тримоксазол (антибиотики и противомикробные препараты);
 - метамизол (оказывает выраженный обезболивающий эффект). Одновременное применение метотрексата и метамизола может повысить гематотоксичность, особенно у лиц пожилого возраста;
 - пириметамин (препарат для лечения малярии и токсоплазмоза);
 - препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолаты (например, кальция фолинат);
 - сульфаниламиды, ко-тримоксазол (препараты, которые могут вызвать дефицит фолиевой кислоты);
 - лансопразол, омепразол или пантопразол (препараты для снижения кислотности желудочного сока);
 - теофиллин (препарат для лечения астмы);
 - амиодарон (препарат для лечения аритмии);
 - варфарин, аценокумарол (препараты, разжижающие кровь и препятствующие образованию тромбов);
 - парааминобензойная кислота (витамин В₁₀);
 - парааминогиппуровая кислота (применяется при функциональном исследовании почек);
 - кортикостероиды (препараты для лечения воспалительных и аллергических состояний, в том числе тяжелых состояний);
 - колестирамин (препараты, снижающие уровень холестерина в крови);
 - препараты сульфонилмочевины (препараты для лечения сахарного диабета);
 - иммуномодулирующие препараты;
 - салицилаты и сульфаниламиды (слабые органические кислоты).

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном применении с живой вакциной могут развиваться тяжелые реакции на введение живых микроорганизмов.

Сообщалось о раке кожи у некоторых пациентов с псориазом при совместном применении метотрексата и PUVA-терапии.

Сочетание с лучевой терапией может увеличивать риск некроза (поражения) мягких тканей.

Проведение переливания крови (эритроцитарной массы) в течение 24 часов после инфузии метотрексата повышает риск токсичности из-за длительных высоких концентраций метотрексата в сыворотке.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ с пищей, напитками и алкоголем

Во время применения препарата МЕТОТРЕКСАТ нельзя употреблять алкоголь (увеличивает гепатотоксичность метотрексата), а также следует избегать чрезмерного употребления кофе, кофеин-содержащих напитков и черного чая (могут уменьшать эффективность метотрексата).

Необходимо употреблять много жидкости во время лечения, потому что обезвоживание может увеличить токсичность метотрексата.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Беременность

Не применяйте препарат МЕТОТРЕКСАТ во время беременности, за исключением случаев, когда ваш врач назначил его для лечения онкологического заболевания. Метотрексат может вызывать врожденные дефекты (пороки развития черепа, лица, сердца и кровеносных сосудов, головного мозга и конечностей), нанести вред будущему ребенку или вызвать выкидыш. Поэтому очень важно, чтобы метотрексат не назначался беременным женщинам и пациенткам, планирующим забеременеть. У женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность.

Вы должны избегать беременности и, по крайней мере, в течение не менее 6 месяцев после прекращения лечения. Поэтому вы должны убедиться, что используете эффективные средства контрацепции (например, пероральные контрацептивы, такие как таблетки) (см. также раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Если препарат применяется во время беременности или если беременность наступила во время лечения метотрексатом, следует проинформировать врача и проконсультироваться со специалистами относительно потенциального риска для плода.

Грудное вскармливание

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсическое воздействие на ребенка, грудное вскармливание противопоказано во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Контрацепция у мужчин

Имеющиеся ограниченные данные не указывают на повышенный риск пороков развития или выкидыша, если отец получает метотрексат в небольших дозах (менее 30 мг/неделю). Однако риск не может быть полностью исключен, и нет никакой информации о воздействии более высоких доз метотрексата. Метотрексат может оказывать генотоксическое действие. Это означает, что препарат может вызывать генетические мутации. Метотрексат может влиять на выработку спермы, что может вызвать врожденные дефекты.

В качестве меры предосторожности сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам рекомендуется использовать надежные средства контрацепции во время лечения пациента мужского пола и в течение по крайней мере 3 месяцев после отмены метотрексата.

Поскольку обычное лечение метотрексатом в более высоких дозах для терапии рака может вызвать бесплодие и генетические мутации, пациентам мужского пола, получающим метотрексат в дозах, превышающих 30 мг/неделю, перед началом лечения следует получить консультацию относительно возможности консервации спермы (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Поскольку во время лечения препаратом МЕТОТЕКСАТ могут возникать нежелательные реакции, такие как усталость или головокружение, в единичных случаях может нарушаться способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности. В еще большей степени это относится к сочетанию применения препарата с употреблением алкоголя.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ содержит натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (3,75 мг) натрия в 1 мл раствора, то есть, по сути, не содержит натрия. Однако, если применяются высокие дозы метотрексата, необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Обратите внимание! Метотрексат для терапии ревматических заболеваний или заболеваний кожи применяется по схеме только один раз в неделю.

Неправильное применение метотрексата может привести к развитию серьезных нежелательных реакций, в том числе с летальным исходом.

Пожалуйста, внимательно прочитайте данный раздел. Если у вас есть какие-либо вопросы относительно применения данного лекарственного препарата, обратитесь к лечащему врачу.

Назначение препарата МЕТОТРЕКСАТ осуществляется только врачом, имеющим опыт его применения и знакомым с особенностями его действия.

Режим дозирования при ревматических заболеваниях и заболеваниях кожи

Препарат МЕТОТРЕКСАТ вводят **только один раз в неделю**. Вместе с вашим врачом вы определите подходящий день недели («день инъекции») для применения препарата.

Ваш врач определит необходимую вам дозу в зависимости от диагноза и тяжести вашего состояния. Эта доза должна строго соблюдаться.

Лечение ревматических заболеваний и заболеваний кожи является длительным лечением.

Режим дозирования при онкологических заболеваниях

Ваш врач определит необходимую вам дозу исходя из вашего диагноза, общего состояния, а также результатов анализа крови. Эту дозу необходимо строго соблюдать. Неправильное применение препарата МЕТОТРЕКСАТ может привести к серьезным, в том числе летальным, нежелательным реакциям.

Способ применения

Препарат будет вводиться вам одним из следующих способов: подкожно (под кожу), внутримышечно (в мышцу), внутривенно (в вену), внутриартериально (в артерию), интратекально (в позвоночник) и внутрижелудочно (в желудочки головного мозга).

Продолжительность терапии

Метотрексат входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем при выборе пути введения, режима и доз для вас врач будет руководствоваться данными специальной литературы.

Применение у детей и подростков

Препарат МЕТОТРЕКСАТ применяют у детей и подростков с осторожностью согласно схемам лечения. Доза препарата зависит от возраста.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ не следует вводить внутривенно детям и подросткам. Применение у детей до 3 лет (за исключением введения в определенное пространство позвоночника [интратекально]) не рекомендуется, так как безопасность и эффективность применения не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

Пациентам пожилого возраста может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижение содержания фолатов (биологически активные соединения, которые также называют витамином В9) в организме. Рекомендовано проводить обследование на наличие ранних признаков токсичности.

Если вы применили препарата МЕТОТРЕКСАТ больше, чем следовало

При случайной передозировке или при подозрении на передозировку следует немедленно обратиться к врачу. Передозировка метотрексата может привести к тяжелым токсическим реакциям. Симптомы передозировки могут включать: легкие кровоподтеки или кровотечения, необычную слабость, язвы во рту, тошноту, рвоту, рвоту кровью или черный стул или стул с кровью. Симптомы передозировки при интратекальном введении

(в определенное пространство позвоночника) могут включать неврологические симптомы: головную боль, тошноту и рвоту, судороги и острое нарушение функции головного мозга (токсическая энцефалопатия) (см. раздел «Возможные нежелательные реакции»). Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.

Если вы прекратили применение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Не прерывайте лечение препаратом МЕТОТРЕКСАТ без консультации с врачом. Если вы подозреваете серьезные нежелательные реакции, немедленно обратитесь к врачу за консультацией.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат МЕТОТРЕКСАТ может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Некоторые из этих нежелательных реакций могут быть серьезными, в очень редких случаях привести к внезапной смерти.

В процессе лечения ваш врач будет проводить необходимые исследования для оценки показателей крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов), оценку функции почек и печени.

Немедленно сообщите врачу, если у вас возникнут следующие симптомы, поскольку они указывают на развитие серьезной, потенциально опасной для жизни нежелательной реакции, которая требует немедленной медицинской помощи. Врач может принять решение о снижении дозы метотрексата или прекращении лечения:

- многократный жидкий стул (диарея), так как может привести к обезвоживанию организма;
- крайняя степень дефицита нейтрофилов (агранулоцитоз, определяется по результатам анализа крови), приводящая к резкому ослаблению иммунитета, возможными признаками которой являются повышение температуры тела до 39–40 °С, резкая слабость, потливость, появление язв на слизистой оболочке рта и глотки, кровоточивости десен, носовых кровотечений, гематом (синяков);
- воспалительные заболевания легких (интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождаемые повышением уровня эозинофилов в крови (эозинофилия, определяется по результатам анализа крови)), симптомами которых могут быть сухой непродуктивный кашель, одышка, ощущение нехватки воздуха, боль в груди, повышение температуры тела;
- злокачественные новообразования крови, которые развиваются из лимфоцитов (лимфомы). Сообщалось об единичных случаях развития лимфом и других злокачественных новообразований, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом. Возможные симптомы включают в себя слабость, повышенную утомляемость, повышение температуры тела, потерю массы тела, увеличение лимфатических узлов;
- аллергические реакции вплоть до опасного для жизни анафилактического шока, для которых характерно появление зудящей сыпи, отека горла или языка, одышки (нехватки воздуха), головокружения и низкого артериального давления;
- поражения головного мозга и его проводящих путей (энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии), возможными признаками которых могут быть сильная головная боль, тошнота, зрительные нарушения, рвота, рассеянность, неловкость и апатичность;
- язвенные поражения и кровотечение желудочно-кишечного тракта, симптомами которых могут быть боль в животе, рвота, в том числе с кровью, кровянистые выделения из заднего прохода, слабость, бледность кожных покровов;

- воспаление поджелудочной железы (панкреатит), симптомами которого могут быть сильнейшая непроходящая боль под ложечкой и под левым ребром, которая часто отдает в спину, икота, отрыжка, тошнота, рвота, запор, понос, повышение температуры тела;
- тяжелая аллергическая реакция, характеризующаяся появлением высыпаний на коже по всему телу и слизистых оболочках в виде пятен, пузырей, мокнущих эрозий, лихорадки и «недомогания» (синдром Стивенса-Джонсона);
- тяжелое заболевание аллергической природы, характеризующееся острым нарушением общего состояния, повышением температуры тела, воспалительными поражениями кожи с образованием на ней заполненных жидкостью пузырей, пятен, корок, отслойкой участков кожи (токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла));
- инфекционное заражение крови (сепсис), симптомами которого могут быть резкое повышение температуры тела более 38 °С, снижение артериального давления, резкое ухудшение самочувствия;
- острое воспаление печени (острый гепатит), которое проявляется следующими симптомами: пожелтение кожи или белков глаз, потемнение мочи или обесцвечивание кала, слабость, боли в мышцах и суставах, тяжесть в животе, потеря аппетита, тошнота и рвота;
- кровавая рвота (гематемезис) – признак острого кровотечения из верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки) или из носоглотки, легких вследствие заглатывания крови.

Другие нежелательные реакции

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- уменьшение количества лейкоцитов в крови (лейкопения, определяется по результатам анализа крови);
- уменьшение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения, определяется по результатам анализа крови);
- головная боль;
- головокружение;
- кашель;
- потеря аппетита, боль в животе, тошнота, рвота, воспаление и язвы слизистой оболочки рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата);
- изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности ферментов печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина), определяется по результатам анализа крови;
- выпадение волос (алопеция);
- снижение клиренса креатинина (скорости почечной фильтрации);
- чувство усталости, недомогание.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- вирусное заболевание, характеризующееся односторонними высыпаниями на коже с сильным болевым синдромом (опоясывающий лишай);
- уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина в крови (анемия, определяется по результатам анализа крови);
- уменьшение количества всех клеток крови (панцитопения, определяется по результатам анализа крови);
- тяжелое непредсказуемое подавление функции костного мозга (миелосупрессия);
- сонливость;
- покалывание, озноб, жжение, онемение (парестезия) конечностей;
- воспаление слизистой оболочки глаза (конъюнктивит);
- сыпь;

- покраснение кожи или слизистой оболочки (эритема);
- зуд;
- образование язв на коже.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- повышенный риск инфекции (в том числе со смертельным исходом) из-за ослабления иммунитета;
- угнетение иммунитета (иммуносупрессия);
- сахарный диабет;
- потеря чувствительности и ослабленность мышц с одной из сторон туловища (гемипарез), неспособность ориентироваться в местности, времени, отсутствие воспоминаний о текущих или прошедших обстоятельствах жизни, снижение внимания (спутанность сознания);
- внезапно возникающие непроизвольные сокращения, охватывающие отдельные группы мышц или все тело (судороги);
- воспаление стенки сосудов (васкулит), поражение сосудов при различных аллергических реакциях (аллергический васкулит);
- замещение нормальной легочной ткани рубцовой тканью (легочный фиброз);
- накопление значительного количества жидкости в грудной полости (плевральный выпот);
- повреждение печени (гепатотоксичность), заболевание, при котором в клетках печени накапливается жир (стеатоз);
- нарушение структуры печени за счет разрастания соединительной ткани (цирроз печени);
- появление рубцовой ткани и узелков, замещающих ткань печени и нарушающих ее функцию (фиброз печени);
- снижение концентрации сывороточного альбумина, определяется по результатам анализа крови;
- поражение кожи, проявляющееся сыпью в виде пятен, волдырей и пузырей, сопровождающееся выраженным зудом и жжением (герпетиформные высыпания на коже);
- крапивница;
- повышенная пигментация;
- появление на коже узелков;
- болезненные разрушения (эрозии) псориазической бляшки (образование красных, чрезмерно сухих, приподнятых над поверхностью кожи пятен);
- замедление заживления ран;
- повышенная чувствительность организма к солнечному и ультрафиолетовому свету (фоточувствительность);
- боль в суставах (артралгия);
- боль в мышцах (миалгия);
- снижение костной массы и структуры костной ткани, приводящее к переломам при минимальной травме (остеопороз);
- тяжелое нарушение работы почек (нефропатия);
- почечная колика, уменьшение выделения мочи, расстройства желудочно-кишечного тракта, слабость, тошнота, снижение артериального давления, боли в мышцах (почечная недостаточность);
- воспаление мочевого пузыря (цистит) с образованием язв на слизистой оболочке мочевого пузыря (и возможной гематурией - наличие крови в моче));
- нарушение мочеиспускания;
- расстройства мочеиспускания (дизурия);
- уменьшение количества выделяемой мочи, расстройство мочеиспускания (олигурия);

- боль, появление в моче крови или гноя, снижение или полное прекращение мочеиспускания (анурия);
- пороки развития плода;
- неприятные ощущения, сопровождающиеся зудом, болью и обильными выделениями из влагалища (вагинит) и образование язв на слизистой оболочке влагалища;
- повышенная температура тела;
- при внутримышечном применении метотрексата могут возникать местные реакции (жжение) или повреждение (абсцесс, разрушение жировой ткани) в месте введения.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- бледность, слабость, тахикардия, снижение артериального давления (мегалобластная анемия);
- изменения настроения, временные нарушения восприятия;
- снижение силы мышц (парез);
- нарушения речи, включая дизартрию (нарушение произносительной стороны речи) и афазию (отсутствие или расстройство уже сформировавшейся речи);
- потеря чувствительности конечностей и кожи рук, ног, спины, шеи; онемение, подергивание и спазмы мышц спины и грудины, боль в шее (миелопатия) – при интратекальном введении;
- нарушения зрения (иногда тяжелые), внезапная нечеткость или потеря зрения в одном глазу (выраженный тромбоз вен сетчатки);
- снижение артериального давления;
- боль, покраснение, местное повышение температуры кожных покровов (тромбоэмболические осложнения, включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз флебит, тромбоз глубоких вен);
- воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки (фарингит);
- одышка или ощущение нехватки воздуха, сильная усталость, сонливость (симптомы дыхательной недостаточности);
- внезапная одышка, учащенное сердцебиение, внезапные сильные боли за грудиной различного характера, кашель с кровью, головокружение (эмболия легочной артерии);
- воспаление в области тонкого кишечника (энтерит);
- воспаление слизистой оболочки десен (гингивит);
- черный кал (мелена - признак пищеводного, желудочного и кишечного кровотечения);
- угревая сыпь (акне);
- крошечные круглые пятна, которые появляются на коже, слизистых оболочках (петехии);
- кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку (экхимоз);
- общее недомогание, повышение температуры, головная боль, боль в мышцах (мультиформная эритема);
- красноватые или розовые пятна на коже, часто сопровождаемые зудом или чувством покалывания (эритематозная сыпь);
- усиленная пигментация ногтей, безболезненное отслоение ногтя от ногтевого ложа, обычно начинающееся с кончика и/или с боков (онихолиз);
- перелом, вызванный разрушением кости из-за повторяющейся нагрузки («стрессовый» перелом);
- зуд во время мочеиспускания, боль в области поясницы, увеличение веса (гиперурикемия);
- повышение концентрации мочевины в плазме крови;
- повышение концентрации креатинина в плазме крови;
- повышенное содержание в крови азотистых продуктов обмена, выводимых почками (азотемия);
- преждевременное прерывание беременности (аборт);

- сокращение количества сперматозоидов (преходящая олигоспермия);
- проходящие нарушения менструального цикла.

Очень редко (могут проявляться менее чем у 1 из 10 000 человек):

- общее недомогание, лихорадка, боли в мышцах, рвота, диарея, тупые боли в правом подреберье, увеличение печени, темная окраска мочи (гепатит, вызванный вирусом простого герпеса);
- кашель, затрудненное дыхание, боль в груди, лихорадка (криптококкоз);
- приступы кашля, одышка, боль в грудной клетке, повышение температуры, понижение массы тела, снижение аппетита (гистоплазмоз);
- повышенная утомляемость, боль в горле, сухой кашель, боль в животе (цитомегаловирусные инфекции, включая пневмонию);
- характерные высыпания пузырьков на коже и слизистых оболочках (диссеминированный простой герпес);
- общее недомогание, усиление потоотделения в ночные часы, спустя некоторое время появляется непостоянное повышение температуры; кашель вначале сухой, затем появляется мокрота с прожилками крови (нокардиоз);
- лихорадка, непродуктивный кашель (в связи с высокой вязкостью мокроты), одышка (особенно при физической нагрузке), снижение массы тела, ночная потливость (пневмоцистная пневмония);
- синдром лизиса опухоли (разрушение большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток);
- общая слабость, утомляемость, бледность кожи, шум в ушах, головокружение, покалывание в груди, одышка при нагрузке (апластическая анемия);
- увеличение количества эозинофилов в крови (эозинофилия, определяется по результатам анализа крови);
- снижение количества нейтрофилов в крови (нейтропения, определяется по результатам анализа крови);
- ночная потливость, потеря веса, сопутствующее длительное повышение температуры тела (лимфаденопатия, частично обратимая);
- потеря аппетита и веса, затрудненное глотание, боль и дискомфорт в грудной клетке (лимфопролиферативные заболевания, частично обратимые);
- заболевание, вызванное низким уровнем иммуноглобулина или антител в крови (определяется по результатам анализа крови) и ведущее к ослаблению иммунитета (гипогаммаглобулинемия);
- слабость мышц (миастения);
- нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус);
- воспаление мозговых оболочек при отрицательном результате бактериологического исследования спинномозговой жидкости (острый асептический менингит), симптомами которого являются головная боль и боль в шее, повышение температуры тела, нарушение способности к свободному наклону головы, светобоязнь, вялость, боль в мышцах, тошнота, рвота;
- раздражение мозговых оболочек и повышение внутричерепного давления без воспалительных изменений (менингизм);
- покалывание, озноб, жжение, онемение (парестезия/гипестезия) конечностей;
- снижение обоняния, провисание бровей и сложность закрытия глаз и рта на пораженной стороне лица (синдромы поражения черепных нервов);
- отечность в области глаза, повышенная температура тела, бледный оттенок кожи (периорбитальный отек);
- зуд краев век, ощущение утолщения век, отечность и покраснение краев век, быстрая утомляемость глаз, высокая чувствительность к ветру, пыли и яркому свету

(блефарит);

- слезотечение;
- светобоязнь;
- внезапно возникающая кратковременная потеря зрения (временная слепота);
- потеря зрения;
- сердечные боли, чувство стеснения в грудной клетке, одышка (перикардит);
- выпот в полость перикарда – это накопление жидкости в перикардиальной полости (включая тампонаду сердца);
- хроническая интерстициальная легочная болезнь, реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождающиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах);
- боль в правом подреберье, желтуха, тошнота и рвота (некроз печени);
- сильные боли в животе, желтуха, снижение массы тела, кожный зуд (острая дистрофия печени);
- желтушность кожи и склер (белок глаза); боль и тяжесть в правом подреберье; тошнота, рвота; повышенная кровоточивость; слабость; отеки; чрезмерная сонливость, дезориентация (печеночная недостаточность);
- болевые проявления в месте образования уплотнений, появление гнойного стержня в центре конусообразного возвышения, отечность в зоне образований (фурункулез);
- стойкое расширение мелких сосудов кожи (телеангиоэктазия);
- отек, локальное повышение температуры и болезненность по краю ногтя (острый паронихий);
- наличие крови в моче (гематурия, определяется по результатам анализа мочи);
- наличие белка в моче (протеинурия, определяется по результатам анализа мочи);
- гибель плода;
- нарушения процесса развития женской половой клетки – яйцеклетки (овогенеза)/созревания мужских половых клеток (сперматогенеза);
- утрата полового влечения;
- импотенция;
- нарушения менструального цикла;
- бесплодие;
- вагинальные выделения;
- увеличение одной или обеих грудных желез у мужчин (гинекомастия).

Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- повышение температуры до 38–39 °С; сухой, лающий кашель с обильной мокротой, одышка (пневмония);
- реактивация вируса гепатита В;
- ухудшение течения гепатита С;
- слабость или онемение конечностей, потеря памяти, зрения и/или интеллекта, неконтролируемое навязчивое поведение, бред, головная боль (нейротоксичность);
- воспаление оболочки спинного или головного мозга (арахноидит);
- потеря чувствительности и подвижности ног (параплегия);
- сонливость, нарушение ориентации в месте и времени (ступор);
- незначительное снижение силы в конечностях, неточность движения, неловкость, нарушение равновесия в положении стоя и при ходьбе (атаксия);
- утрата приобретенных знаний, навыков и снижение способности к обучению (деменция);
- повышение давления в спинномозговом канале;
- боль в груди, недостаток кислорода в тканях (гипоксия);
- одышка, кашель, кровохарканье, снижение артериального давления, синюшность

нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Храните в недоступном и невидном для детей месте.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке после слов «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Препарат необходимо использовать сразу после вскрытия.

Хранить флаконы во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат МЕТОТРЕКСАТ содержит

Действующим веществом является метотрексат.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 10 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 50 мг метотрексата.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Внешний вид препарата МЕТОТРЕКСАТ и содержимое упаковки

Метотрексат, 10 мг/ мл, раствор для инъекций.

Прозрачный желтый раствор.

По 1 мл и 5 мл во флаконы вместимостью 5 мл, закупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1, 5 или 8 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов вместе с одним листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Республика Беларусь,

РУП «Белмедпрепараты», 220007,

г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Условия отпуска: по рецепту врача.

Листок-вкладыш пересмотрен:

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте www.rceth.by.

(линия отрыва или отреза)

**СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

ВНИМАНИЕ:

- МЕТОТРЕКСАТ ДОЛЖЕН ПРИМЕНЯТЬСЯ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПСОРИАЗА ИЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.
- ИЗВЕСТНЫ СЛУЧАИ ФАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПСОРИАЗА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.
- С МОМЕНТА СТАРТА ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ НАХОДИТЬСЯ ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗМОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТОКСИЧНОСТИ СО СТОРОНЫ КОСТНОГО МОЗГА, ПЕЧЕНИ, ЛЕГКИХ И ПОЧЕК.
- ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРОИНФОРМИРОВАНЫ ВРАЧОМ О РИСКАХ И НЕОБХОДИМОСТИ ПОСТОЯННОГО НАБЛЮДЕНИЯ.
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В ВЫСОКОДОЗНЫХ РЕЖИМАХ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ. ПРЕИМУЩЕСТВО ВЫСОКОДОЗНЫХ РЕЖИМОВ ПРИ ДРУГИХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕ УСТАНОВЛЕНО.
- Сообщалось, что метотрексат может вызывать гибель плода и/или врожденные аномалии. Следовательно, применение метотрексата у фертильных женщин не рекомендуется, если нет четких медицинских свидетельств того, что польза от лечения превосходит рассматриваемые риски. Беременным женщинам с псориазом или ревматоидным артритом не следует применять метотрексат.
- Элиминация метотрексата снижается у пациентов с нарушениями функции почек, асцитом или плевральным выпотом. Такие пациенты требуют особенно тщательного наблюдения для выявления токсичности и коррекции дозы / прекращения терапии метотрексатом.
- Неожиданно тяжелая (иногда фатальная) супрессия костного мозга, апластическая анемия и токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта возможны при одновременном применении метотрексата (обычно в высоких дозах) и некоторых НПВП.
- Метотрексат вызывает гепатотоксичность, фиброз и цирроз печени, но, как правило, только при длительном применении. Часто наблюдается острое, обычно транзиторное и бессимптомное повышение уровня ферментов печени, которое не имеет прогностического значения для последующего заболевания печени. При длительном применении метотрексата биопсия показывает гистологические изменения в печени; сообщалось о фиброзе и циррозе, в то время как у пациентов с псориазом симптомы или нарушения функции печени могут отсутствовать. По этой причине обычно рекомендуется биопсия печени пациентам с псориазом, которые находятся на длительном лечении. Постоянные нарушения функции печени могут предшествовать появлению фиброза или цирроза печени у пациентов с ревматоидным артритом.
- Изменения в легких, вызванные метотрексатом, включая острый или хронический интерстициальный пневмонит, являются потенциально опасными и не всегда

обратимыми поражениями, которые могут возникать остро в любое время терапии метотрексатом, в том числе при низком уровне доз. Развитие легочных симптомов (особенно сухого, непродуктивного кашля) может потребовать прерывания лечения и проведения тщательного обследования.

- Диарея и язвенный стоматит требуют прерывания терапии вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника, которые могут привести к гибели пациента.
- Как и другие цитотоксические препараты, метотрексат может вызывать «синдром лизиса опухоли» у пациентов. Соответствующие фармакотерапевтические меры могут предотвратить или облегчить это осложнение.
- Сообщалось о тяжелых, иногда смертельных кожных реакциях после однократного или многократного применения метотрексата. Реакции развивались в течение нескольких дней после перорального, внутримышечного, внутривенного или интратекального применения метотрексата и требовали прекращения терапии.
- Потенциально смертельные оппортунистические инфекции, особенно пневмоцистная пневмония, могут возникать при лечении метотрексатом.
- Применение метотрексата одновременно с лучевой терапией может увеличить риск некроза мягких тканей и остеонекроза.

МЕТОТРЕКСАТ, 10 мг/мл, раствор для инъекций, не содержит консервантов в составе. Препарат Метотрексат должен назначаться только специалистами, имеющими опыт его применения и знакомыми с особенностями его действия.

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования при онкологических заболеваниях

При применении метотрексата для лечения онкологических заболеваний дозу следует тщательно корректировать в зависимости от площади поверхности тела. Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным нежелательным реакциям, вплоть до летального исхода. Медицинский персонал и пациенты должны быть полностью проинформированы о нежелательных реакциях.

Доза метотрексата в составе полихимиотерапии при злокачественных опухолях или гемобластозах зависит от показаний и назначается индивидуально с учетом общего состояния и результатов анализа крови. Применение низких доз (разовая доза менее 100 мг/м²), средневысоких доз (разовая доза 100 мг/м² - 1000 мг/м²) и высоких доз (разовая доза более 1000 мг/м²) зависит от конкретного режима. Необходимый протокол терапии определяет лечащий врач. Поэтому следующая информация о дозировании является лишь общим руководством.

Обычная терапия метотрексатом; без применения кальция фолината:

- 15-20 мг/м² (в/в) – 2 раза в неделю;
- 30-50 мг/м² (в/в) – 1 раз в неделю;
- 15 мг/м²/день (в/в, в/м) – 5 дней.

Лечение повторяют через 2-3 недели.

Средние дозы метотрексата:

- 50-150 мг/м² (в/в инъекция) без применения кальция фолината. Повторно через 2-3 недели.
- 240 мг/м² (в/в инфузия в течение 24 ч) с применением кальция фолината. Повторно через 4-7 дней.
- 0,5-1,0 г/м² (в/в инфузия в течение 36-42 ч) с применением кальция фолината. Повторно через 2-3 недели.

Терапия высокими дозами метотрексата; требуется применение кальция фолината:

- 1-12 г/м² (в/в инфузия в течение 1-6 ч). Повторно через 1-3 недели.

а) системное (внутривенное и внутримышечное) применение метотрексата

Терапия низкими (однократная доза ниже 100 мг/м²) и средними (однократная доза от 100 мг/м² до 1000 мг/м²) дозами

Злокачественные опухоли трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома):

пациенты с благоприятным прогнозом («низкий риск»): в качестве монотерапии в дозе 0,4 мг/кг массы тела в/м в дни с 1 по 5, повторение после 7-дневного перерыва или 0,25-1 мг/кг массы тела в/м в 1, 3, 5 и 7 дни, повторение после 7-дневного перерыва; кальция фолинат через 24 часа после каждого введения метотрексата;

пациенты с неблагоприятным прогнозом («высокий риск»): 300 мг/м² в/в в составе комбинированной терапии.

Рак молочной железы: 40 мг/м² метотрексата в/в в дни 1 и 8 в сочетании с циклофосфамидом и фторурацилом аналогично протоколу CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил).

Карциномы в области головы и шеи: 40-60 мг/м² метотрексата в/в 1 раз в неделю в качестве монотерапии.

Неходжкинская лимфома: в составе комбинированной терапии разовые дозы метотрексата 120 мг/м².

Острый лимфобластный лейкоз: для поддержания ремиссии в составе протоколов комплексной терапии разовые дозы метотрексата составляют от 20 до 40 мг/м².

Терапия высокими дозами метотрексата (разовая доза более 1000 мг/м²)

Неходжкинские лимфомы, локализованные преимущественно в ЦНС: для терапии лимфомы, локализованной преимущественно в ЦНС, невозможно указать единый режим терапии и режим дозирования. Исследования показали, что разовые дозы от 1500 мг/м² до 4000 мг/м² метотрексата в/в в течение нескольких циклов, в качестве монотерапии или в комбинации с лучевой терапией и/или с интратекально введенным метотрексатом или другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами, были эффективными. За подробной информацией следует обратиться к специализированной литературе.

При лечении неходжкинских лимфом, локализованных преимущественно в ЦНС, у пациентов с иммуносупрессией, например вследствие ВИЧ-инфекции, за информацией следует обратиться к специализированной литературе.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ):

ОЛЛ у взрослых – разовая доза метотрексата 1500 мг/м² в составе комбинированных схем терапии;

ОЛЛ у детей и подростков – обычные разовые дозы находятся в диапазоне от 1000 мг/м² до 5000 мг/м² в составе комбинированных схем терапии.

б) интратекальное применение метотрексата

Интратекальное применение метотрексата показано для профилактики и лечения менингеальной лейкемии или для лечения первичных церебральных лимфом.

При интратекальном применении метотрексат следует дозировать в соответствии с возрастом, поскольку объем ликвора более тесно коррелирует с объемом мозга, зависящим от возраста, чем с площадью поверхности тела или массой тела:

дети ≥ 3 месяца: 3 мг метотрексата интратекально,

дети в возрасте от 4 до 11 месяцев: 6 мг метотрексата интратекально,

дети в возрасте 1 года: 8 мг метотрексата интратекально,

дети в возрасте 2 лет: 10 мг метотрексата интратекально,

дети в возрасте от 3 до 8 лет: 12 мг метотрексата интратекально,

пациенты старше 8 лет: от 12 мг до максимум 15 мг метотрексата интратекально.

Сроки, частоту и продолжительность применения интратекальных инъекций метотрексата определяется лечащим врачом с учетом протоколов лечения и индивидуальной реакции на терапию.

Внимание: препараты метотрексата и/или их растворы, в состав которых входят консерванты, не должны применяться интратекально или в больших дозах!

Режим дозирования при аутоиммунных заболеваниях

Для лечения ревматических и дерматологических заболеваний метотрексат должен применяться только один раз в неделю и этот день должен быть определен как «день инъекции».

Ошибки могут привести к серьезным нежелательным реакциям, включая смерть.

Назначение метотрексата осуществляется специалистами, имеющими опыт применения препарата и знакомыми с особенностями его действия. Метотрексат должен применяться только один раз в неделю. Конкретный день недели должен быть установлен как так называемый «день инъекции».

Введение осуществляется на регулярной основе медицинским работником.

Ревматоидный артрит:

Взрослые: для выявления возможных нежелательных реакций за неделю до начала терапии рекомендуется парентеральное введение тестовой дозы. Начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата, вводимого п/к или в/м или в/в один раз в неделю. В зависимости от индивидуальной активности заболевания и переносимости пациентом доза метотрексата может постепенно быть увеличена на 2,5 мг в неделю. Недельная доза не должна превышать 25 мг. Вместе с тем доза более 20 мг/нед может вызвать значительное увеличение токсичности, особенно при угнетении костного мозга.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического результата дозировку постепенно снижают до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Дети и подростки: рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м² в неделю. В резистентных к лечению случаях недельная доза может составлять до 20 мг/м². Если принято решение об увеличении дозы метотрексата, должна быть увеличена кратность осмотров врачом-специалистом с контролем гематологических, печеночных, почечных параметров и легочной функции.

Вследствие ограниченности данных, полученных в контролируемых клинических исследованиях по безопасности и эффективности терапии детей и подростков с ЮРА путем парентерального введения метотрексата, данный путь введения следует использовать после оценки возможной пользы такой терапии.

Пациентов с ЮРА следует направлять в ревматологический центр, который специализируется на лечении детей / подростков.

Применение у детей в возрасте младше 3 лет не рекомендуется при данной патологии из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности.

Псориаз и псориазический артрит

Дозировка у пациентов с тяжелыми формами псориаза: рекомендуется парентеральное введение пробной дозы 5-10 мг за неделю до начала терапии. Рекомендуемая начальная доза метотрексата составляет 7,5 мг, которая вводится п/к или в/м или в/в 1 раз в неделю. Доза может быть постепенно увеличена. Максимальная недельная доза не должна превышать 25 мг метотрексата. Доза выше 20 мг в неделю может оказать токсическое влияние, в первую очередь – миелосупрессию.

Ответ на терапию обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель. После достижения желаемого терапевтического результата дозу постепенно снижают до минимальной эффективной поддерживающей дозы.

В некоторых исключительных случаях может быть клинически обоснована более высокая доза, но она не должна превышать максимальную недельную дозу метотрексата 30 мг, в противном случае заметно возрастает токсичность.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Метотрексат в значительной степени выводится почками и поэтому применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью следует с осторожностью. Может потребоваться корректировка дозы для предотвращения накопления метотрексата. Следующие дозы используются у пациентов с нарушением функции почек. Может потребоваться дальнейшая коррекция дозы из-за большой межсубъектной изменчивости фармакокинетики.

Таблица 1а: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата <math>< 100 \text{ мг/м}^2</math>

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от вводимой дозы
≥ 60	100
30-59	50
<math>< 30</math>	метотрексат не следует вводить

Таблица 1б: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата >math>> 100 \text{ мг/м}^2</math>

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от вводимой дозы
>80	100
~80	75
~60	63
<math>< 60</math>	метотрексат не следует вводить

Пациенты с нарушением функции печени

Метотрексат следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или имеющими такие нарушения в анамнезе, особенно вызванными употреблением алкоголя.

Препарат противопоказан при уровне билирубина в крови > 85,5 мкмоль/л.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Следует рассмотреть снижение дозы из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек. Пациенты пожилого возраста должны быть обследованы на наличие ранних признаков токсичности.

Дети (от 3 лет и старше) и подростки

При применении метотрексата у детей и подростков необходимо соблюдать осторожность и следовать соответствующим протоколам лечения. У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после введения метотрексата в дозе 1 г/м² отмечалась тяжелая нейротоксичность (поражение нервной системы), которая проявлялась в виде генерализованных или фокальных приступов эпилепсии. У симптоматических пациентов при диагностической визуализации наблюдались лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатическая кальцификация.

Пациенты с патологическим скоплением жидкости (плевральный выпот, асцит)

У таких пациентов период полувыведения метотрексата увеличен, что может потребовать снижения дозы (в некоторых случаях в 4 раза) или его отмены.

Способ применения

Метотрексат, 10 мг/мл, раствор для инъекций, применяется только парентерально: подкожно, внутримышечно, внутривенно (болусная инъекция, инфузия), внутриартериально, интратекально и внутривентрикулярно.

У взрослых внутривенное введение должно выполняться в виде болусной инъекции.

Продолжительность применения

Общая продолжительность терапии определяется врачом.

Лечение метотрексатом ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, тяжелого вульгарного псориаза и псориатического артрита представляет собой длительный процесс.

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом ответ на терапию можно ожидать через 4-8 недель. Симптомы могут возобновиться после прекращения лечения.

Тяжелые формы вульгарного псориаза и псориатического артрита

Ответ на терапию обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель. В зависимости от клинической ситуации и изменения лабораторных показателей терапию можно продолжить или прекратить.

Предупреждение

При переходе от приема внутрь к парентеральному введению из-за изменения биодоступности метотрексата может потребоваться снижение дозы препарата.

Применение фолиевой кислоты рекомендуется согласно клиническим протоколам.

При лечении метотрексатом рекомендуется исследование его уровня в сыворотке крови.

Введение метотрексата в разовой дозе от 100 мг/м² должно сопровождаться введением кальция фолината.

Для интратекального введения препарат МЕТОТРЕКСАТ разбавляют до концентрации 1 мг/мл в соответствующей стерильной среде без консервантов, такой как 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций.

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

Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на наличие механических примесей. Только прозрачный раствор пригоден к применению.

Инструкция по обращению

Медицинский персонал при обращении с лекарственным препаратом и при его введении обязан принимать необходимые меры предосторожности; меры предосторожности также должны приниматься пациентами.

Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом.

При работе с метотрексатом следует соблюдать общие правила работы с цитостатиками.

Рабочее место должно быть закрыто одноразовыми листами абсорбирующей бумаги с пленочным покрытием с обратной стороны. Необходимо применять средства защиты, такие как очки, маска и перчатки, чтобы предотвратить случайное попадание растворов метотрексата на кожу или в глаза.

При попадании лекарственного препарата или раствора на кожу пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом.

При попадании лекарственного препарата или раствора на слизистые оболочки, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой.

Неиспользованные растворы, инструменты и материалы, которые были в контакте с метотрексатом, должны уничтожаться путем сжигания. Специфических рекомендаций относительно температуры уничтожения нет.

В случае амбулаторного применения не следует выливать остатки препарата в канализацию или выбрасывать их с другими отходами.

Передозировка

Симптомы

При постмаркетинговом применении было выявлено, что передозировка метотрексатом в основном происходила при пероральном применении, однако также возникала при внутривенном, внутримышечном или интратекальном способе введения. В сообщениях о передозировке при пероральном применении еженедельная доза препарата

непреднамеренно применялась ежедневно (как одна доза или разовая дозировка на несколько отдельных доз).

После пероральной или внутривенной передозировки метотрексатом в основном возникали симптомы со стороны системы кровотока и желудочно-кишечного тракта (например, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, миелосупрессия, воспаление слизистых оболочек (мукозит), стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, язвы ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения).

После интратекальной передозировки метотрексатом возникали симптомы со стороны центральной нервной системы (например, головная боль, тошнота и рвота, эпилепсия или судороги, а также острая токсическая энцефалопатия). В некоторых случаях отсутствовали симптомы передозировки. В других случаях интратекальная передозировка приводила к летальному исходу, при этом сообщалось о связанной с ней церебральной грыже, повышенном внутричерепном давлении и острой токсической энцефалопатии.

Лечение

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует токсические нежелательные реакции.

а) Для профилактики нежелательных реакций лечение метотрексатом в дозах от 100 мг/м² должно сопровождаться введением кальция фолината. Для определения дозы и длительности применения кальция фолината в качестве антидота см. специальную профессиональную литературу.

б) Для купирования симптомов интоксикации, возникшей при терапии низкими дозами метотрексата (разовая доза <100 мг/м²) и вызванной недостатком тетрагидрофолиевой кислоты, или в случае снижения уровня лейкоцитов на фоне применения низких доз метотрексата вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно) в дозе 6–12 мг как можно скорее, и затем повторно в той же дозе несколько раз (как минимум 4) с интервалами 3–6 ч.

Относительно интенсификации антидотного эффекта кальция фолината при замедленном выведении метотрексата во время терапии средними и высокими дозами метотрексата см. специальную профессиональную литературу.

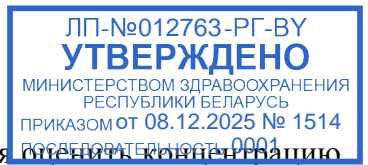
Эффективность кальция фолината снижается с увеличением интервала между применением метотрексата и введением кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и длительности введения кальция фолината необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и подщелачивание мочи для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Если передозировка вызвана значительно замедленным выведением метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке!), например, в результате острой почечной недостаточности, следует рассмотреть гемодиализ и/или гемоперфузию в качестве возможных методов лечения. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых диализаторов. Ни стандартный гемодиализ, ни перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата.

При передозировке при интратекальном введении системно вводятся (не интратекально!) большие дозы кальция фолината, проводится щелочной диурез, быстрый дренаж спинномозговой жидкости и вентрикулолюмбальная перфузия.

Применение в ревматологии и дерматологии

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартритными формами ювенильного идиопатического артрита, псориатическим артритом или обычным псориазом введение фолиевой или фолиниевой кислот может снижать токсичность метотрексата (симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, воспаление слизистой оболочки полости рта, алопеции и повышение активности печеночных ферментов).



Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется ~~оценить концентрацию~~ витамина В₁₂, поскольку введение фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина В₁₂, особенно у взрослых пациентов в возрасте старше 50 лет.