

ЛП-№000418-ГП-ВУ



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18871
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Листок-вкладыш – информация для пациента

Метотрексат 10 мг/мл, раствор для инъекций

Действующее вещество: метотрексат

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 или медицинской сестре.

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 или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 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 содержит действующее вещество метотрексат, который принадлежит к группе противоопухолевые средства, антиметаболиты. Метотрексат обладает цитотоксическим (подавляет размножение определенных клеток в организме) и иммуносупрессивным действием, т.е. снижает активность иммунной системы (собственный защитный механизм организма человека). У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность).

Показания к применению

Препарат Метотрексат используется для лечения различных заболеваний, либо в одиночку, либо в сочетании с другими препаратами. Способ его использования зависит от типа заболевания, которое подвергается лечению.

Метотрексат предназначен для лечения следующих заболеваний у взрослых и детей:

- ревматоидный артрит у взрослых пациентов;

Ревматоидный артрит – это хроническое заболевание, при котором воспаляются синовиальные оболочки суставов. Эти оболочки производят жидкость, действующую как смазка для многих суставов. Воспаление вызывает утолщение синовиальной оболочки и отек сустава.

- полиартрит у пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме, не дающих адекватного ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);

Ювенильный хронический артрит – это воспалительное заболевание суставов у детей, сопровождаемое болью, припухлостью и ограничением движений в суставах.

- тяжелые генерализованные формы псориаза и псориатического артрита у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию.

Псориаз – это распространенное хроническое заболевание кожи, при котором образуются красные пятна, покрытые толстыми, сухими чешуйками и бляшками.

Метотрексат снижает развитие и замедляет прогрессирование этих заболеваний.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Метотрексат.

Противопоказания

Не принимайте препарат Метотрексат:

- Если у Вас аллергия на метотрексат и/или любой другой компонент препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- Если у Вас выраженное нарушение функции печени (концентрация билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л);
- Если Вы злоупотребляете алкоголем;
- Если у Вас выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- Если у Вас обнаружен ряд нарушений со стороны системы кроветворения (в частности, такие состояния как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия);
- Если у Вас обнаружены тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;
- Если у Вас обнаружен выраженный иммунодефицит;
- Если у Вас возникли язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Если Вы беременны или кормите грудью;

- Если Вы получили сопутствующую вакцинацию живыми вакцинами,

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом или медицинской сестрой.

При применении препарата по неонкологическим показаниям, обратите внимание, что препарат Метотрексат принимается не ежедневно, **а один раз в неделю**. Рекомендуется зафиксировать определенный день недели для еженедельного введения препарата.

Препарат Метотрексат является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность. Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия.

В процессе лечения препаратом Метотрексат Вы должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов.

В то время, как Вы будете получать лечение метотрексатом, Ваш лечащий врач будет проводить тщательное наблюдение с тем, чтобы можно было выявлять и оценивать признаки возможных токсических эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой.

Принимая во внимание возможность развития у Вас тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать Вас о возможном риске и необходимых мерах предосторожности.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом лечения препаратом Метотрексат или при возобновлении лечения после перерыва Вам будет проведен клинический анализ крови, оценка функции печени и почек. Вам также будет проведено рентгенографическое исследование органов грудной клетки, при необходимости – диагностика туберкулезной инфекции и вирусного гепатита.

В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.

В процессе лечения препаратом Метотрексат (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем один раз в 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводятся следующие исследования:

1. Обследование ротовой полости и глотки

Обследование ротовой полости и глотки для выявления изменений слизистых оболочек.

2. Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов

Метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. Вам необходимо немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующем или ранее проводившемся Вам лечении

препаратами, вызывающими поражение крови (гематотоксичными препаратами, например, лефлуномидом) или после лучевой терапии необходимо контролировать количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости у Вас может быть взята биопсия костного мозга.

3. Исследование функции печени

При продолжительном применении метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени) – у Вас может появиться повышенная утомляемость, снижение аппетита, потемнение мочи, боль в животе, отеки. В случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени Ваш врач снизит дозу препарата или отменит лечение препаратом Метотрексат. В период лечения препаратом не следует без явной необходимости применять другие препараты, вызывающие поражение печени (гепатотоксические препараты), следует избегать или сильно снизить потребление алкоголя (этанола). Если у Вас есть такие факторы риска, как злоупотребление алкоголем, постоянное повышение активности «печеночных» ферментов трансаминаз, хронический вирусный гепатит, заболевания печени у Ваших близких родственников, а также сахарный диабет, ожирение, применение влияющих на печень лекарственных средств/химических веществ, через 2-4 месяца после начала лечения Вам должна быть выполнена биопсия печени.

Биопсия печени не показана у пожилых пациентов; у пациентов с активными острыми заболеваниями (например, дыхательной системы); у пациентов с наличием противопоказаний к биопсии печени (например, нестабильные показатели крови, нарушение свертываемости крови); у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

4. Контроль функции почек и исследование мочи

Поскольку препарат Метотрексат выводится из организма преимущественно почками, если у Вас имеются нарушения функции почек, то у Вас могут наблюдаться тяжелые нежелательные реакции. В первые 2-3 дня после начала применения препарата у Вас будут контролировать уровень креатинина, мочевины и электролитов крови. Врач также может принять решение о снижении дозы препарата. При пограничных уровнях функции почек (например, если Вы старше 65 лет) наблюдение должно быть тщательным). В случае сопутствующего лечения препаратами, снижающими выведение метотрексата из организма, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)) или на систему кроветворения и при обезвоживании организма.

5. Обследование дыхательной системы

Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, Вам будут назначены соответствующие исследования для контроля функции легких - рентгеновское обследование лёгких, биопсия легких и ряд других исследований. Появление ряда легочных симптомов (особенно сухого, непродуктивного кашля) может свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. Если наблюдается повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, кашель с одышкой, проблемы с дыханием, а также появление жидкости в легких на рентгеновских снимках, в таких случаях врач может отменить Вам препарат Метотрексат.

6. Вакцинация

Вам нельзя делать прививки (если это не одобрено врачом) во время лечения препаратом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения приема препарата; членам Вашей семьи, проживающим с Вами, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (Вам следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот). Вам нельзя делать прививку живыми вакцинами.

Особенная осторожность требуется, если у Вас хронические инфекционные заболевания вне периодов обострения (такие как опоясывающий герпес, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания.

Прекратите принимать препарат Метотрексат и немедленно обратитесь к врачу или в ближайшую больницу при появлении следующих симптомов:

Если на фоне лечения метотрексатом у Вас возникли язвочки в полости рта или появилась диарея, кровохаркание, мелена (черный дегтеобразный стул) или появились примеси крови в стуле, необходимо немедленно отменить препарат вследствие высокого риска развития потенциально опасных осложнений, таких как *геморрагический энтерит (воспалительное заболевание слизистой оболочки тонкого кишечника)* и *прободение (сквозное повреждение) стенки кишечника*.

В случае применения низких доз метотрексата, у Вас могут возникнуть злокачественные опухоли - *лимфомы*; в этих случаях врач должен будет прекратить лечение. При отсутствии признаков спонтанного рассасывания лимфомы врач Вам назначит проведение специального цитотоксического лечения. Как и другие цитотоксические препараты, метотрексат может вызывать развитие *синдрома лизиса (разрушения) опухоли* у пациентов с интенсивно растущими злокачественными новообразованиями. Для предотвращения развития данного осложнения Врач назначит Вам специальное поддерживающее лечение.

Иногда у пациентов, использующих метотрексат, могут возникать очень *тяжелые кожные*

аллергические реакции после однократного или длительного применения препарата.

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития *заболеваний кожи (дерматитов) и ожогов кожных покровов* под действием солнечного и ультрафиолетового облучения. Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФ-облучения (возможна *реакция фотосенсибилизации*). Если Вам поставлен диагноз псориаз, у Вас возможно обострение заболевания на фоне УФ-облучения во время лечения метотрексатом.

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

Если у Вас в ходе лечения метотрексатом выявлено состояние, приводящее к *накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (в грудной и брюшной полости)*, лечение препаратом Метотрексат следует проводить с осторожностью, перед началом лечения жидкость удаляется из организма врачом, либо он отменит прием препарата.

Сообщалось о редких случаях развития *острой мегалобластной панцитопении* (дефицит всех типов клеток крови, может сопровождаться усталостью, слабостью, проявлением кожных высыпаний, кровотечением из носа, десен, а также кровотечениями внутренних органов) при совместном применении с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты (таких, как триметоприм/сульфаметоксазол).

Витаминные препараты и другие препараты, содержащие *фолиевую кислоту, фолиевую кислоту или их производные*, могут снижать эффективность метотрексата.

Если у Вас *псориаз*, метотрексат должен применяться только в случаях тяжелых форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

Сообщалось о развитии *поражений головного мозга и его проводящих путей (энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии)* у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лечение метотрексатом; нельзя исключить возможность развития данных явлений у пациентов, проходящих лечение метотрексатом по неонкологическим показаниям.

Дети и подростки

Применение препарата Метотрексат у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов этой группы.

Применение у детей до 18 лет только подкожно или внутримышечно.

Другие препараты и препарат Метотрексат

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты.

Особенно важно сообщить о следующих препаратах, которые влияют на концентрацию и эффект применения метотрексата:

- *Оксид азота*

При применении оксида азота возможно развитие тяжелой непредсказуемой миелосупрессии (подавление образования клеток крови), стоматита. Этот эффект можно избежать назначением препаратов фолиниевой кислоты (например, кальция фолината); тем не менее, совместного применения оксида азота с метотрексатом следует избегать.

- *Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты*

Регулярное употребление алкоголя и сочетанное применение с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления токсического влияния на печень метотрексата (гепатотоксичности). Если вы применяете совместно с метотрексатом другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), врач должен осуществлять тщательное медицинское наблюдение, т.к. возрастает риск панцитопении (дефицит всех типов клеток крови) и гепатотоксичности. При одновременном назначении препаратов, угнетающих кроветворение (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), повышается риск развития гематологической токсичности (снижение активности костного мозга, нарушая способность вырабатывать форменные элементы крови: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) метотрексата.

- *Ретиноиды*

При комбинированной терапии метотрексатом и ретиноидами (такими как ацитретин, этретинат) увеличивается риск гепатотоксичности.

- *Антибактериальные препараты (пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды и сульфонамиды)*

Может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и желудочно-кишечный тракт.

- *Антибиотики, применяемые внутрь*

Такие как *тетрациклины, хлорамфеникол* и не всасываемые в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин) могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию.

- *Лекарственные препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы*

Одновременное применение метотрексата с препаратами, хорошо связывающимися с белками (такими как салицилаты, снижающие содержание сахара в крови

(гипогликемические препараты), диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфеникол, аминокислоты, противовоспалительные препараты, может привести к усилению токсичности метотрексата.

- *Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

Могут замедлять выведение метотрексата из организма, вследствие чего может повышаться его концентрация в крови и усиливаться токсическое влияние на систему крови.

- *Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг*

В случае применения препаратов, способных воздействовать на костный мозг (в т.ч. как побочное действие) (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного влияния на функцию кроветворения.

- *Препараты, способные вызывать дефицит фолатов*

Одновременное назначение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма, сульфаметоксазола) может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при дефиците фолиевой кислоты.

- *Лекарственные препараты, содержащие фолиевую или фоллиевую кислоты*

Вызывают снижение эффективности лечения препаратом (одновременно уменьшение токсического действия метотрексата).

- *Противоревматические лекарственные препараты*

Как правило, при одновременном применении метотрексата с другими противоревматическими препаратами (такими, как препараты золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) усиление токсического действия метотрексата не наблюдается.

- *Сульфасалазин*

Действие метотрексата может усиливаться вследствие замедления образования фолиевой кислоты.

- *Меркаптопурин (противоопухолевое средство)*

При совместном лечении может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина из-за увеличения его концентрации в крови.

- *Ингибиторы протонного насоса (препараты, принимаемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта)*

Такие вещества как *омепразол* или *пантопразол* способствуют задержке выведения метотрексата почками, совместное применение ингибиторов протонного насоса с

высокими дозами метотрексата следует исключить, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

- *Теофиллин*

Метотрексат способен снижать скорость очищения плазмы крови, других сред или тканей организма от теофиллина. При совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови.

- *Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки*

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления в больших количествах напитков, содержащих кофеин и теофиллин (в т.ч. кофе, черный чай, содержащие кофеин безалкогольные напитки).

Фертильность, беременность и лактация

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

Фертильность

Метотрексат влияет на выработку спермы и процесс образования яйцеклеток, что может привести к снижению способности к деторождению. Эти эффекты, в большинстве случаев обратимы при отмене лечения препаратом.

Тератогенность, влияние на репродуктивную функцию

Метотрексат влияет на развитие плода и может вызывать аборт и дефекты плода у людей. Поэтому женщинам детородного возраста следует принять во внимание риск возможного влияния лечения метотрексатом на детородную функцию, потери беременности и пороков развития плода. Перед назначением препарата женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности. Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания.

Беременность

Препарат Метотрексат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

Если Вы беременны, предполагаете или планируете беременность, сообщите об этом своему врачу для того, чтобы он смог скорректировать схему Вашего лечения. Применение метотрексата может привести к серьезным врожденным дефектам.

Если Вы находитесь в детородном возрасте, Вы должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Метотрексат и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его окончания.

Если Вы женщина детородного возраста, Вы должны быть проинформированы лечащим врачом о риске пороков развития плода, связанных с лечением метотрексатом. Перед началом терапии у Вас должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных. Данный тест необходимо проводить в случае необходимости в течение всего периода лечения метотрексатом (после каждого незащищенного контакта).

Вы должны быть проконсультированы относительно предохранения и планирования беременности. Поскольку метотрексат может проявлять генотоксическое действие (вредоносное действие на клеточный генетический материал), мужчинам следует воздерживаться от донорства спермы во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на младенцев, грудное вскармливание запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Во время лечения Метотрексатом следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами, поскольку возможно возникновение побочных эффектов со стороны нервной системы (усталость, сонливость, головокружение).

3. Прием препарата Метотрексат.

Препарат Метотрексат будет вводиться Вам медицинским работником.

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза:

Доза препарата подбирается Вашим лечащим врачом индивидуально. Она будет зависеть от Вашего веса и Вашего общего состояния. Ваш врач вычислит площадь поверхности тела в квадратных метрах (m^2) и определит дозу, которую Вы должны получить.

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости препарата пациентом доза метотрексата может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза при лечении ревматоидного артрита, как правило, не должна превышать 25 мг в неделю. Повышение дозы метотрексата до

величин более 20 мг в неделю сопровождается существенным увеличением токсичности, в первую очередь - подавлением функции костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует начинать постепенное снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дети от 3 до 16 лет с полиартритной формой тяжелого ювенильного хронического артрита

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю. В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю.

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом - специалистом по лечению детей и подростков.

Применение препарата Метотрексат у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов этой группы.

Взрослые пациенты с псориазом и псориатическим артритом

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления реакций непереносимости.

Рекомендуемая начальная доза - 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. Дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь - подавлением функции костного мозга.

Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть постепенно снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

В исключительных случаях, когда это клинически оправдано, могут применяться дозы свыше 25 мг, однако при всех случаях не более 30 мг в неделю ввиду резкого увеличения токсичности.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Метотрексат должен применяться с осторожностью. Дозу в зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза метотрексата (% от обычной дозы)
----------------------------	---------------------------------------

> 60	100%
30-59	50%
< 30	Применение препарата Метотрексат противопоказано

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в прошлом, особенно вызванными приемом алкоголя, препарат Метотрексат, в случае целесообразности его применения, следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

Пожилые пациенты

Препарат следует применять с осторожностью, должна быть оценена необходимость коррекции дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Пациенты с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита)

У пациентов данной группы возможно увеличение времени полувыведения метотрексата до четырехкратных значений от нормальных показателей, вследствие чего может потребоваться снижение дозы препарата, а в некоторых случаях - отмена лечения метотрексатом.

Длительность лечения

Продолжительность лечения метотрексатом в каждом конкретном случае определяет врач; общая длительность использования препарата может превышать 10 лет.

Примечания

При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может быть целесообразно снижение дозы из-за различия биодоступности препарата при применении внутрь и парентерально.

При проведении терапии метотрексатом следует рассмотреть вопрос одновременного назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Путь и (или) способ введения

Метотрексат, раствор для инъекций 10 мг/мл

Препарат Метотрексат в лекарственной форме раствор для инъекций может вводиться подкожно, внутримышечно или внутривенно (у детей до 18 лет только подкожно или внутримышечно).

Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для подкожного введения препарата Метотрексат!

Для введения препарата внутримышечно и внутривенно необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Препарат Метотрексат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Препарат предназначен только для однократного введения.

Вам всегда следует помнить, что препарат Метотрексат применяют по схеме один раз в неделю! Рекомендуется назначить для введения конкретный день недели.

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. В таких случаях Ваш врач должен особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях, при необходимости, прервать лечение.

Если Вы приняли препарат Метотрексат в большем количестве, чем следовало

Если Вы случайно получили большее количество препарата Метотрексат, чем было назначено, немедленно обратитесь к врачу.

Если Вы забыли принять препарат Метотрексат

В любом случае, если Вам не удалось получить необходимую дозу препарата в срок, посоветуйтесь с врачом. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную дозу, если только ваш врач не скажет вам об этом.

Если Вы прекратили прием препарата Метотрексат

После начала лечения препаратом Метотрексат Вы не должны изменять или прекращать ход лечения без консультации с лечащим врачом.

Если у вас есть дополнительные вопросы по применению этого лекарства, обратитесь к врачу.

4. Возможные нежелательные реакции.

Подобно всем лекарственным препаратам, Метотрексат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Ваш врач обсудит их с Вами и объяснит потенциальные риски и преимущества Вашего лечения.

Прекратите принимать препарат Метотрексат и немедленно обратитесь к врачу при появлении некоторых симптомов.

Серьезные нежелательные реакции

Самыми серьезными возможными нежелательными реакциями могут быть подавление функции костного мозга, токсическое влияние на легкие, токсическое влияние на печень, токсическое влияние на почки, токсическое влияние на нервную систему, тромбоэмболические осложнения (тромбозы глубоких вен или тромбоэмболия легочных

артерий), анафилактический шок (тяжелая аллергическая реакция, характеризующаяся быстрым снижением артериального давления и/или нарушениями со стороны дыхательной системы) и тяжелые кожные реакции, такие как злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона) (острое поражение слизистых и кожи аллергической природы).

Другие нежелательные явления, которые могут возникнуть при использовании препарата Метотрексат

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

Воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит)

Боль и дискомфорт в верхнем отделе живота (диспепсия)

Боль в животе

Тошнота

Потеря аппетита

Изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности «печеночных» ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина)

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

Снижение количества лейкоцитов в крови (лейкопения)

Снижение эритроцитов в крови (анемия)

Снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения)

Образование язв в полости рта

Головная боль

Чувство усталости

Сонливость

Пневмония

Повреждение внутренней оболочки легких (Интерстициальный альвеолит/пневмонит), часто в сочетании с повышением количества эозинофилов (эозинофилия) (симптомы интерстициального пневмонита – сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка)

Диарея

Кожная сыпь (экзантема)

Покраснение кожи (эритема)

Кожный зуд

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

Воспаление слизистой оболочки глотки (Фарингит)

Снижение количества всех форменных элементов крови (Панцитопения)

Прогрессирование сахарного диабета

Депрессия

Спутанность сознания

Головокружение (Вертиго)

Язвенные поражения желудочно-кишечного тракта

Кровотечения желудочно-кишечного тракта

Воспаление тонкого кишечника (энтерит)

Рвота

Воспаление поджелудочной железы (панкреатит)

Развитие жировой болезни печени (жировое перерождение печени)

Замещение тканей печени соединительной тканью (фиброз)

Замещение тканей печени рубцовой тканью (цирроз)

Снижение уровня альбумина в сыворотке крови (гипоальбуминемия)

Повышение чувствительности к свету (фотосенсибилизация)

Выпадение волос

Увеличение ревматических узлов

Кожные язвы

Опоясывающий герпес (Herpes zoster)

Воспаление стенки сосудов (васкулит)

Герпетиформные высыпания на коже

Крапивница

Боль в суставах (артралгия)

Боль в мышцах (миалгия)

Нарушение структуры костей (остеопороз)

Воспаление и изъязвление мочевого пузыря

Нарушение функции почек

Нарушения мочеиспускания

Воспаление слизистой оболочки влагалища (вагинит) и изъязвление слизистой оболочки влагалища

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

Развитие инфекций (включая реактивацию хронических инфекций, находящихся в неактивной фазе)

Заражение крови (сепсис)

Воспаление слизистой оболочки глаза (конъюнктивит)

Аллергические реакции

Нарушение выработки иммуноглобулинов (гипогаммаглобулинемия)
Изменения настроения
Нарушения зрения
Воспаление сердечной сумки (перикардит)
Образование жидкости в сердечной сумке (перикардальный выпот)
Скопление жидкости между листами сердечной сумки (перикардальная тампонада)
Снижение артериального давления
Образование рубцов (фиброз) легких
Пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, дыхательная недостаточность
Анафилактический шок
Тромбоэмболические осложнения
Бронхиальная астма
Образование жидкости в полости легких (плевральный выпот)
Воспаление десен (гингивит)
Острый гепатит
Повышенная пигментация
Угревая сыпь (акне)
Микроскопические кровоизлияния из капилляров (петехии)
Кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки (экхимозы)
Воспаление венозной стенки (аллергический васкулит)
Стрессовый перелом
Почечная недостаточность
Резкое замедление образования мочи (олигурия)
Полное прекращение выделения мочи (анурия)
Нарушения электролитного баланса
Лихорадка
Ухудшение заживления ран
Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):
Развитие опухолей – лимфом (после прекращения лечения метотрексатом обычно развитие останавливается)
Критическое снижение гранулоцитов в крови (агранулоцитоз)
Боль
Мышечная слабость или расстройство чувствительности тканей (парестезия) конечностей
Нарушение вкусовых ощущений (металлический вкус)
Судороги

Появление признаков раздражения головного или спинного мозга, таких как головная боль, напряжение/неподатливость затылочных мышц, рвота и головокружение (менингизм)
Воспаление оболочек головного или спинного мозга (острый асептический менингит)
Паралич
Ухудшение зрения
Сосудистое поражение сетчатки глаза (ретинопатия)
Кровавая рвота (гематемезис)
Выраженное кровотечение
Увеличение толстой кишки (Токсический мегаколон)
Печеночная недостаточность
Острое поражение слизистых и кожи аллергической природы (синдром Стивенса-Джонсона)
Наиболее тяжёлый вариант аллергического воспалительного поражения кожи (токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла))
Увеличение пигментации ногтей
Острая инфекция околоногтевых тканей (острая паронихия)
Фурункулез
Сосудистое образование, расширение капилляров (телеангиэктазии)
Потеря полового влечения
Импотенция
Доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин (гинекомастия)
Преходящее уменьшение количества спермы (олигоспермия)
Нарушения менструального цикла
Вагинальные выделения
Нарушения в месте введения при внутримышечном и подкожном применении: повреждения кожных покровов и окружающих тканей (стерильный абсцесс, липодистрофия)
Лимфопролиферативные заболевания (отдельные случаи развития лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения лечения метотрексатом)
Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):
Повышение количества эозинофилов в периферической крови (эозинофилия)
Поражение головного мозга (энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия)
Носовое кровотечение

Легочное альвеолярное кровотечение

Разрушение тканей (остеонекроз) челюсти (следствие лимфопролиферативных заболеваний)

Повышение количества белка в моче (протеинурия)

Болезненная слабость и утомляемость (астения)

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Некоторые из этих симптомов могут быть серьезными. Если это произойдет, Вы должны немедленно сообщить об этом врачу.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. К ним же относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

Телефон: 8 (7172)78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0001, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

5. Хранение препарата Метотрексат.

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не используйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке и флаконе после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

Не замораживать!

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

6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

Препарат Метотрексат содержит

Действующим веществом препарата является метотрексат

Метотрексат, 10 мг/мл, раствор для инъекций

1 мл раствора для инъекций содержит 10 мг метотрексата. Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

натрия хлорид;

1 М раствор натрия гидроксида;

вода для инъекций

Внешний вид препарата Метотрексат и содержимое упаковки**Метотрексат, 10 мг/мл, раствор для инъекций**

Прозрачный раствор желтого цвета.

По 0,5 мл, 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,5 мл или 2,75 мл препарата в стеклянный шприц I типа (EP/USP), оснащенный пластиковым поршнем и резиновым уплотнителем, без иглы, с luer lock адаптером и колпачком, или с фиксированной иглой, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой и внешней твердой пластиковых частей.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 преднаполненному шприцу без иглы помещают в немаркированную контурную пластиковую ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, запаянную ламинированной бумагой или фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке с равным количеством блистеров с иглой инъекционной, закрытой пластиковым защитным колпачком, вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества.

По 1 преднаполненному шприцу с фиксированной иглой помещают в немаркированную контурную пластиковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной пластиковой упаковке с преднаполненным шприцем с фиксированной иглой и инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Производитель

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, лит. А/
г. Санкт-Петербург, у. Лётчика Акаева, д. 8, к.3, стр. 1

Листок-вкладыш пересмотрен

(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым со свойствами препарата и особенностями его действия.

Режим дозирования

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости препарата пациентом доза метотрексата может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза при лечении ревматоидного артрита, как правило, не должна превышать 25 мг в неделю. Повышение дозы метотрексата до величин более 20 мг в неделю сопровождается существенным увеличением токсичности, в первую очередь - подавлением функции костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует начинать постепенное снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дети от 3 до 16 лет с полиартритной формой тяжелого ювенильного хронического артрита

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю. В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю.

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом - специалистом по лечению детей и подростков.

Применение препарата Метотрексат у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов этой группы.

Взрослые пациенты с псориазом и псориатическим артритом

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления реакций непереносимости.

Рекомендуемая начальная доза - 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. Дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь - подавлением функции костного мозга.

Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть постепенно снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

В исключительных случаях, когда это клинически оправдано, могут применяться дозы свыше 25 мг, однако при всех случаях не более 30 мг в неделю ввиду резкого увеличения токсичности.

Длительность терапии

Продолжительность лечения метотрексатом в каждом конкретном случае определяет врач; общая длительность использования препарата может превышать 10 лет.

Примечания

При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может быть целесообразно снижение дозы из-за различия биодоступности препарата при применении внутрь и парентерально.

При проведении терапии метотрексатом следует рассмотреть вопрос одновременного назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Метотрексат должен применяться с осторожностью. Дозу в зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза метотрексата (% от обычной дозы)
> 60	100%
30-59	50%
< 30	Применение препарата Метотрексат

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно вызванными приемом алкоголя, препарат Метотрексат, в случае целесообразности его применения, следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

Пожилые пациенты

Препарат следует применять с осторожностью, должна быть оценена необходимость коррекции дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Пациенты с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита)

У пациентов данной группы возможно увеличение времени полувыведения метотрексата до четырехкратных значений от нормальных показателей, вследствие чего может потребоваться снижение дозы препарата, а в некоторых случаях - отмена лечения метотрексатом (см. также разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 3 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Метотрексат применяют подкожно, внутримышечно или внутривенно (у детей до 18 лет только подкожно или внутримышечно).

Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для подкожного введения препарата Метотрексат!

Для введения препарата внутримышечно и внутривенно необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Препарат Метотрексат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Препарат предназначен только для однократного введения.

Препарат Метотрексат применяют один раз в неделю. Пациент должен быть ясно проинформирован о том, что препарат следует вводить только один раз в неделю.

Рекомендуется назначить для введения конкретный день недели.

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов

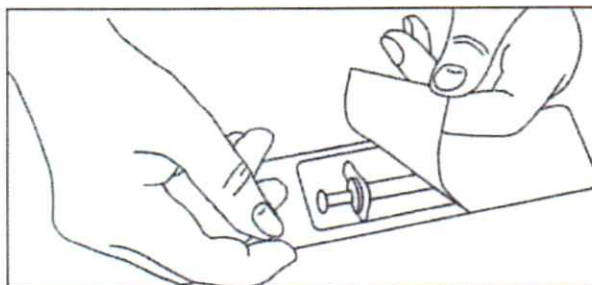
необходимо особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях, при необходимости, прервать лечение.

Методика введения препарата

При применении препарата Метотрексат необходимо выполнять стандартные требования по гигиене и асептике. Перед применением препарата необходимо тщательно вымыть руки.

Шприц с препаратом

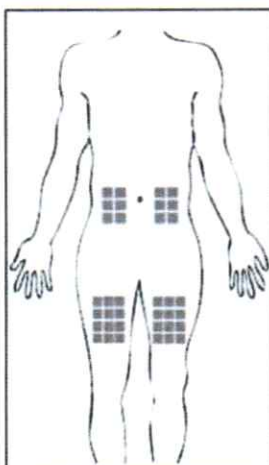
1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую блистер с наполненным шприцом с препаратом.
2. В случае использования шприца без иглы фиксированной, откройте блистер, держа шприц с препаратом, удерживая пластиковую часть блистера одной рукой и отделяя бумажное покрытие другой рукой.



Перед применением необходимо осмотреть раствор препарата в шприце на предмет отсутствия в нем посторонних частиц. Препарат, содержащий посторонние частицы, применять нельзя!

Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.

3. Выберите место для инъекции:



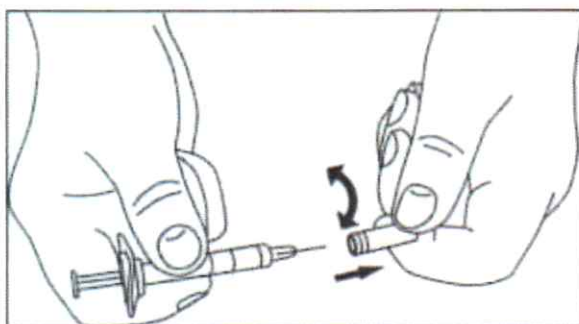
- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,

- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

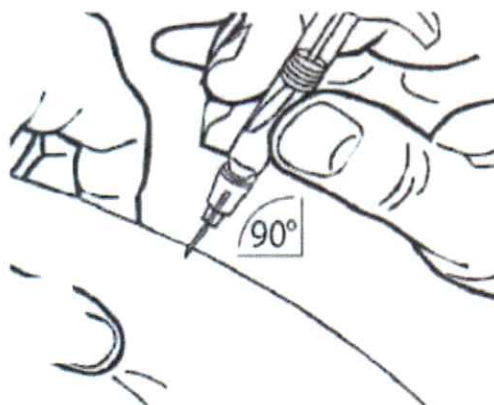
Не следует вводить препарат в место, где имеется болезненность, уплотнение, покраснение, нарушение кожного покрова или гематома.

4. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном, смоченным 70 % раствором этанола. Подождите 30 секунд перед проведением инъекции.

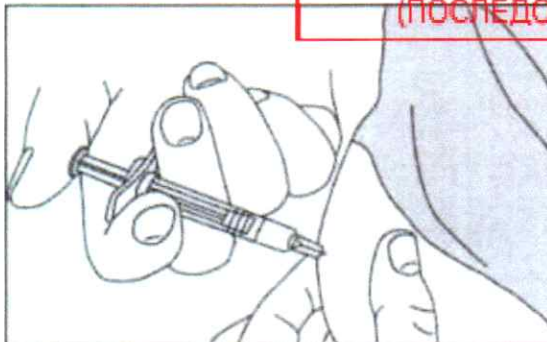
5. Снимите защитный колпачок с иглы, стягивая и одновременно поворачивая его. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы.



6. Сформируйте складку кожи большим и указательным пальцем. Полностью введите иглу под кожу под углом в 90°. Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа, но не стоя.



7. Введите весь объем препарата из шприца медленно и равномерно, сохраняя складку кожи между пальцами. Когда весь препарат будет введен, извлеките иглу под тем же углом, что и при введении.



8. Приложите к месту инъекции стерильную марлевую повязку или стерильный тампон.

Не трите при этом место инъекции, так как это может вызвать раздражение. Если это необходимо, наложите лейкопластырь.

9. Поместите использованный шприц и снятый ранее защитный колпачок в контейнер для отходов, сделанный из пластика или стекла, с крышкой.

Утилизируйте использованные материалы, следя за тем, чтобы исключить случайный контакт с ними детей и других лиц.

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Преднаполненный шприц с препаратом Метотрексат предназначен для однократного использования. Необходимо визуально проверить раствор для инъекций перед использованием. Следует использовать только прозрачный раствор, практически без частиц.

Следует избегать любой контакт метотрексата с кожей или со слизистыми оболочками! В случае контаминации, пораженный участок необходимо промыть большим количеством воды.

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузии препарата Метотрексат, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.