

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Метотрексат-Промомед, 10 мг/мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

1 мл раствора содержит 10,967 мг метотрексата динатрия в пересчете на 10 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 0,75 мл содержит 7,5 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 10 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 1,25 мл содержит 12,5 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 1,5 мл содержит 15 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 1,75 мл содержит 17,5 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 20 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 2,25 мл содержит 22,5 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 2,5 мл содержит 25 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 2,75 мл содержит 27,5 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 3 мл содержит 30 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 50 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 0,75 мл содержит 7,5 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 1 мл содержит 10 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 1,25 мл содержит 12,5 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 1,5 мл содержит 15 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 1,75 мл содержит 17,5 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 2 мл содержит 20 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 2,25 мл содержит 22,5 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 2,5 мл содержит 25 мг метотрексата.

Каждый шприц объемом 3 мл содержит 30 мг метотрексата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная от желтого до оранжевого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Трофобластические опухоли
- Острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты)
- Нейролейкемия
- Неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому
- Рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома
- Остеогенная саркома и саркома мягких тканей
- Грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии)
- Тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Метотрексат входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Препарат Метотрексат-Промомед должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия.

Режим дозирования

Трофобластические опухоли: 15–30 мг внутримышечно, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Или 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз до суммарной дозы 300–400 мг.

Солидные опухоли: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами 30–40 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в неделю.

Лейкозы и лимфомы: 200–500 мг/м² путем внутривенной инфузии 1 раз в 2–4 недели.

Нейролейкемия: 12 мг/м² интратекально в течение 15–30 секунд 1 или 2 раза в неделю.

Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести.

Грибовидный микоз: внутримышечно по 50 мг 1 раз в неделю или по 25 мг 2 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев. Снижение дозы или отмена введения препарата определяются реакцией пациента и гематологическими показателями.

Дерматомиозит: по 7,5–15 мг в неделю. В дальнейшем дозу снижают до достижения наиболее низкой эффективной дозы и применяют длительно, месяцами, в комплексе с поддерживающей дозой глюкокортикостероидов.

Системная красная волчанка: взрослым по 15 мг в неделю. Курс лечения 6–8 недель, затем применяется поддерживающая доза в течение многих месяцев.

Псориаз и псориатический артрит: за неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5–10 мг метотрексата для выявления реакции непереносимости.

Рекомендуемая начальная доза 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. Дозу следует постепенно увеличивать, при этом максимальная доза не должна превышать 30 мг метотрексата в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 2–6 недель после начала применения препарата. При достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Ревматоидный артрит: начальная доза обычно составляет 7,5 мг один раз в неделю, которая вводится одномоментно внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть постепенно повышена (по 2,5 мг в неделю), при этом она не должна превышать 20 мг. Когда достигается оптимальный клинический эффект (обычно через 4–8 недель после начала терапии), следует начинать снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. Оптимальная длительность терапии не установлена, в каждом конкретном случае длительность терапии определяется врачом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек необходима коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе креатинина более 80 мл/мин рекомендованную дозу корректировать не требуется, при клиренсе креатинина равном 80 мл/мин рекомендованную дозу следует снизить на 25 %, при клиренсе креатинина равном 60 мл/мин рекомендованную дозу препарата следует снизить на 37 %, при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин применение метотрексата противопоказано).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени препарат Метотрексат-Промомед применяют

с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижение содержания фолатов в организме.

Дети

Вследствие ограниченных данных по эффективности и безопасности применения метотрексата у детей младше 3 лет не рекомендуется применять препарат у данной группы пациентов. При применении метотрексата у детей в качестве иммуносупрессивной терапии (при псориазе, ревматоидном артрите, ювенильном хроническом артрите, дерматомиозите и системной красной волчанке) следует тщательно рассмотреть соотношение польза/риск применения.

Нейролейкемия: интратекально в течение 15–30 секунд 1 или 2 раза в неделю.

Дозу подбирают в зависимости от возраста ребенка: детям в возрасте до 1 года назначают 6 мг, детям в возрасте 1 года – 8 мг, детям в возрасте 2 лет – 10 мг, детям в возрасте 3 лет и старше – 12 мг. Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести.

Дерматомиозит: по 2,5–7,5 мг в неделю. В дальнейшем дозу снижают до достижения наиболее низкой эффективной дозы и применяют длительно, месяцами, в комплексе с поддерживающей дозой глюкокортикостероидов.

Системная красная волчанка: по 7,5–10 мг/м². Курс лечения 6–8 недель, затем применяется поддерживающая доза в течение многих месяцев.

Ювенильный хронический артрит: у детей до 16 лет в дозе 10–20 мг/м² 1 раз в неделю. Обычно эффективной дозой является 10–15 мг/м² в неделю. Первоначально препарат применяют в половинной дозе. При условии хорошей переносимости через неделю применяют полную дозу. У детей и подростков при необходимости парентерального введения препарата, вследствие того, что имеющиеся данные по безопасности внутривенного введения ограничены, следует использовать подкожный или внутримышечный путь введения.

Способ применения

Препарат Метотрексат-Промомед в лекарственной форме раствор для инъекций может вводиться внутримышечно, подкожно, внутривенно, внутриапериартериально или интратекально.

Для интратекального введения метотрексат разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 0,9 % изотоническом растворе натрия хлорида. Вводить интратекально следует с осторожностью. Превышение рекомендованной дозы при интратекальном введении значительно повышает риск возникновения выраженных проявлений токсичности.

Дозы препарата свыше 100 мг/м² вводят только внутривенно капельно! Раствор предварительно разбавляют 5 % раствором декстрозы. При применении высоких доз препарата (выше 100 мг/м²) обязательно последующее введение кальция фолината. В случае интратекального применения метотрексата максимальная концентрация метотрексата не должна превышать 5 мг/мл.

Метотрексат для терапии ревматических заболеваний или заболеваний кожи должен применяться только по схеме один раз в неделю!

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

Осторожно: нельзя вводить кальция фолинат интратекально!

4.3. Противопоказания

При применении по всем показателям:

- гиперчувствительность к метотрексату или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 30 мл/мин при применении метотрексата в низких дозах (<100 мг/м²) и почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) при применении метотрексата в высоких дозах (>100 мг/м²);
- тяжелые нарушения функции печени (концентрация билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 ммоль/л));
- нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);
- тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;
- выраженный иммунодефицит;

- беременность;
- период кормления грудью;
- одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой.

При применении по показанию «тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии)» дополнительно противопоказано:

- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;
- злоупотребление алкоголем;
- язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применяют с осторожностью при наличии у пациентов:

Препарат Метотрексат-Промомед является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность (см. раздел 6.6).

Перед назначением метотрексата следует убедиться в наличии возможности определения плазменной концентрации препарата.

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

Метотрексат, особенно в средних и высоких дозах, должен применяться только у пациентов с потенциально жизнеугрожающими злокачественными новообразованиями.

Описаны случаи летальных исходов токсичности на фоне терапии препаратом. Отмена метотрексата не всегда приводит к полному разрешению нежелательных реакций.

Безопасность и потенциальные преимущества применения высоких доз метотрексата вне рамок одобренных показаний не установлены.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Промомед пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. При применении препарата по неонкологическим показаниям следует обратить особое внимание пациента на то, что препарат принимается не ежедневно, а один раз в неделю.

Из-за возможности развития серьезных (и потенциально летальных) токсических реакций метотрексат следует применять только у пациентов с тяжелой персистирующей и ведущей

к инвалидизации формой псориаза, не поддающейся лечению другими методами.

За пациентами, получающими лечение метотрексатом, следует проводить тщательное наблюдение с тем, чтобы можно было выявлять и оценивать признаки возможных токсических эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой.

Перед началом лечения препаратом Метотрексат-Промомед или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» трансаминаз, концентрацию билирубина, альбумина плазмы крови, концентрацию мочевины в плазме крови, функцию почек (азот мочевины, клиренс креатинина и/или креатинин плазмы крови), а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и вирусных гепатитов.

Назначение высоких доз метотрексата возможно только в случае нормальной концентрации креатинина в плазме крови. Если отмечается повышение концентрации креатинина, доза препарата должна быть снижена, при повышении концентрации креатинина более чем на 2 мг/дл применять препарат не следует.

Перед комбинированной терапией, включающей лечение метотрексатом в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должно быть выше минимальных значений, указанных в протоколе лечения (количество лейкоцитов от 1000 до 1500/мкл, количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл).

Самый низкий уровень циркулирующих лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов обычно отмечается в период от 5 до 13 дней после внутривенного (в/в) применения метотрексата (с периодом восстановления от 14 до 28 дней). Количество лейкоцитов и нейтрофилов может иногда снижаться два раза: первый раз через 4–7 дней, а второй раз минимальные значения отмечаются через 12–21 дней с последующим восстановлением. У пожилых пациентов описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом.

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

1. Обследование ротовой полости и глотки для выявления изменений слизистых оболочек.
2. Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. Во время лечения метотрексатом следует постоянно

(с частотой от ежедневной до одного раза в неделю) контролировать показатели общего анализа крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение препаратом Метотрексат-Промомед немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующей или ранее проводившейся терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), лучевой терапии необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости целесообразно выполнение биопсии костного мозга.

3. Функциональные печеночные пробы. На фоне продолжительного применения метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение препаратом Метотрексат-Промомед не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. На фоне терапии препаратом у 13–20 % пациентов наблюдается 2–3-кратное транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего, бессимптомное. Как правило, это не является поводом для изменения схемы лечения, обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по решению врача может быть возобновлено. Однако, в случае выявления стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз необходимо снижение дозы или отмена лечения препаратом Метотрексат-Промомед. Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения препаратом не следует без явной необходимости применять другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление этанола. Особенно внимательно контролировать активность «печеночных» ферментов следует у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности, лефлуномидом).

В случае продолжительного лечения, особенно тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, вследствие возможного гепатотоксического действия метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут развиваться на фоне нормальных печеночных проб, биопсия печени необходима в следующих случаях:

1. У пациентов без факторов риска до достижения суммарной кумулятивной дозы

- 1,0–1,5 г биопсия печени не показана.
2. На фоне присутствия таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, персистирующее повышение активности «печеночных» трансаминаз, хронический вирусный гепатит, семейный анамнез заболевания печени, а также для пациентов с менее значимыми факторами риска, такими как сахарный диабет, ожирение, анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств/химических веществ, биопсия печени должна быть выполнена через 2–4 месяца после начала лечения. После достижения суммарной кумулятивной дозы в 1,0–1,5 г рекомендуется повторная биопсия печени.
 3. Биопсия печени не показана у пожилых пациентов; у пациентов с активными острыми заболеваниями (например, дыхательной системы); у пациентов с наличием противопоказаний к биопсии печени (например, нестабильная гемодинамика, изменение параметров коагулограммы); у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни. Если при биопсии печени выявляются только изменения небольшой выраженности (степень I, II или IIIa по шкале Roenigk), возможно продолжение терапии метотрексатом при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента. Препарат должен быть отменен в случае выявления умеренных или выраженных изменений (IIIb и IV степень по шкале Roenigk), или в случае отказа от биопсии печени пациента, у которого наблюдается персистирующее повышение активности «печеночных» трансаминаз. В случае выявления умеренного фиброза или цирроза печени метотрексат должен быть отменен, в случае фиброза минимальной выраженности рекомендуется повторная биопсия печени через 6 месяцев. Такие изменения, как жировая дистрофия печени или слабо выраженное воспаление портальных вен являются достаточно частой находкой при биопсии печени у пациентов, получающих метотрексат. Хотя выявление таких изменений, как правило, не является поводом для принятия решения о нецелесообразности или отмены терапии метотрексатом, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.
 4. Функциональные почечные пробы и исследование мочи. Поскольку препарат Метотрексат-Промомед экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме крови, следствием чего могут быть тяжелые нежелательные реакции. Контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов рекомендуется проводить в дни 2 и 3, особенно во время лечения метотрексатом в высоких дозах, для ранней диагностики неизбежного нарушения экскреции метотрексата. Если имеются признаки нарушения функции почек (например, выраженные нежелательные реакции

предшествующей терапии метотрексатом или нарушении проходимости мочевыводящих путей), следует определить клиренс креатинина. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений. Если уровень креатинина повышен, дозу следует снизить; лечение метотрексатом в средних и высоких дозах ($> 100 \text{ мг/м}^2$) не следует проводить при значениях клиренса креатинина $< 60 \text{ мл/мин}$ (см. разделы 4.2 и 4.3). Применение метотрексата не следует начинать при pH мочи $< 7,0$. Необходимо оценивать подщелачивание мочи в течение как минимум первых 24 ч после начала введения препарата с последующим контролем pH (при значениях выше или равных 6,8).

Лечение метотрексатом в низких дозах ($< 100 \text{ мг/м}^2$) не следует проводить при концентрации креатинина в сыворотке крови выше 2 мг/дл и уровне креатинина в плазме крови $< 30 \text{ мл/мин}$. При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)) или на систему кроветворения. Описаны случаи развития тяжелых нежелательных реакций у пациентов, принимавших НПВП на фоне терапии метотрексатом (особенно, в высоких дозах), включая случаи развития тяжелого угнетения костномозгового кроветворения, апластической анемии, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и летального исхода.

Во время инфузии метотрексата следует также контролировать экскрецию мочи и ее значение pH . Для снижения почечной токсичности и в целях профилактики почечной недостаточности при лечении метотрексатом в высоких дозах абсолютно необходимо достаточное внутривенное обеспечение жидкостью и подщелачивание мочи ($\text{pH} \geq 7$). Лечение метотрексатом может ухудшать функцию почек с повышением определенных лабораторных показателей (креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это, вероятно, обусловлено осаждением метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

5. Обследование дыхательной системы. Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. Появление в период лечения препаратом Метотрексат-Промомед соответствующей симптоматики

(особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В таких случаях препарат Метотрексат-Промомед следует отменить и провести тщательное обследование пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением метотрексата, наблюдается повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При биопсии легких определялись различные изменения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или гранулема без казеозного некроза). Поражение легких, вызванное применением метотрексата, может возникать вне зависимости от давности применения препарата, используемых доз (описаны случаи развития поражения легких при применении метотрексата в низких дозах, в том числе 7,5 мг/неделю). Кроме того, сообщалось о внутриальвеолярном кровоизлиянии при использовании метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Данная нежелательная реакция также может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на внутриальвеолярное кровоизлияние следует рассмотреть вопрос о срочном проведении обследования для подтверждения диагноза.

При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную природу заболевания. На фоне терапии метотрексатом возможно развитие потенциально опасных (вплоть до летального исхода) оппортунистических инфекций, включая пневмоцистную пневмонию. В случае развития симптомов со стороны дыхательной системы у пациента, получающего метотрексат, следует исключить пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*.

В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.

Вследствие иммунодепрессивного действия метотрексата необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) во время лечения препаратом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения приема препарата; членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (пациенту следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).

Также вследствие возможного влияния метотрексата на иммунную систему возможно искажение результатов оценки эффективности вакцин и тестов (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции).

Если на фоне терапии метотрексатом отмечаются явления стоматита или диареи,

кровохарканья, мелены или появления примесей крови в стуле, необходимо немедленно отменить препарат вследствие высокого риска развития потенциально летальных осложнений, таких как геморрагический энтерит и прободение стенки кишечника.

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

При выявлении у пациента состояний, приводящих к накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (гидроторакс, асцит), учитывая удлинение периода полувыведения препарата у таких пациентов, терапию препаратом Метотрексат-Промомед следует проводить с осторожностью, перед началом терапии жидкость следует эвакуировать путем дренирования, либо отказаться от применения препарата.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Как и другие цитотоксические препараты, метотрексат может вызывать развитие синдрома лизиса опухоли у пациентов с интенсивно растущими злокачественными новообразованиями. Для предотвращения развития данного осложнения необходимо предпринимать соответствующие меры поддерживающей терапии.

Применение метотрексата в сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития некроза мягких тканей или остеонекроза.

Следует особенно тщательно контролировать состояние пациентов с предшествующей лучевой терапией, а также нарушенным общим состоянием. Дегидратация также может потенцировать токсическое действие препарата Метотрексат-Промомед, поэтому при развитии состояний, которые могут привести к развитию дегидратации (выраженная рвота, диарея), терапию метотрексатом следует прервать до разрешения этих состояний.

Описаны случаи развития лейкоэнцефалопатии у пациентов, получающих терапию высокими дозами метотрексата, в том числе перорально, в сочетании с кальция фолином (без предшествующей лучевой терапии на область головы).

При применении метотрексата по поводу острого лимфолейкоза может отмечаться появление боли в левой эпигастральной области, вследствие развития воспалительного процесса в капсуле селезенки на фоне распада опухолевых клеток.

Рекомендуется прервать лечение препаратом Метотрексат-Промомед за одну неделю до хирургического вмешательства и возобновить через одну или две недели после операции.

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата у пациентов с

активными инфекциями. Применение метотрексата у пациентов с синдромом иммунодефицита противопоказано (см. раздел 4.3).

При повышении температуры тела (более 38 °С) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Метотрексат может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих метотрексат в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают соответствующую терапию.

Изучается использование режимов с высокой дозой для лечения новообразований вне одобренных показаний; терапевтическая польза не доказана.

Сообщалось о возникновении тяжелых, иногда смертельных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), после однократного или длительного применения метотрексата.

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного и ультрафиолетового облучения (УФ). Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФ-облучения (возможна реакция фотосенсибилизации). У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне УФ-облучения во время лечения метотрексатом.

При терапии высокими дозами возможно выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения pH 6,5-7,0 посредством перорального (5 таблеток по 625 мг каждые 3 часа) или внутривенного введения натрия бикарбоната или ацетазоламида (500 мг перорально четыре раза в сутки).

На фоне терапии метотрексатом возможно обострение хронического вирусного гепатита (реактивация вируса гепатита В или С) с возможным летальным исходом. Также описаны случаи реактивации вируса гепатита В после отмены метотрексата. В случае необходимости назначения препарата пациенту с анамнезом вирусного гепатита, следует провести тщательное клиническое и лабораторное обследование.

По результатам этих обследований лечение метотрексатом может быть признано неподходящим для некоторых пациентов.

Кроме того, при наличии таких неактивных хронических инфекций, как опоясывающий герпес или туберкулез, следует соблюдать осторожность из-за их возможной активации.

Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей

терапии цисплатином, дегидратации, нарушение функции печени или снижение pH мочи замедляет выведение метотрексата, вследствие чего возможно повышение концентрации препарата в плазме крови. Крайне важно выявление кумуляции препарата в организме в течение первых 48 часов, так как возможно развитие необратимых последствий токсичности препарата.

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата у пожилых пациентов, их состояние следует контролировать чаще, чем у пациентов более молодого возраста, на предмет выявления ранних признаков токсичности терапии. При лечении пациентов детского возраста следует руководствоваться педиатрическими лечебными протоколами.

У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом возможно развитие выраженной нейротоксичности на фоне применения средних (1 г/м^2) доз метотрексата, что наиболее часто проявляется клинически как генерализованный или парциальный эпилептический припадок. Описано развитие лейкоэнцефалопатии и/или микроангиопатических кальцинатов при проведении инструментальных исследований у таких пациентов.

При применении высоких доз метотрексата описано развитие преходящей острой неврологической симптоматики, которая может проявляться в том числе изменениями поведения, локальными нарушениями со стороны органов чувств (включая кратковременную слепоту) и двигательной системы, нарушением рефлексов. Точные причины развития данных нежелательных реакций неизвестны.

При применении метотрексата в дозе выше 100 мг/м^2 обязательно применение «терапии спасения» кальция фолинатом через 42–48 ч после введения метотрексата. Доза кальция фолината определяется в зависимости от величины примененной дозы метотрексата, продолжительности его инфузии. Концентрацию метотрексата необходимо определять через 24, 48 и 72 ч и при необходимости в течение длительного времени для определения оптимальной продолжительности терапии кальция фолинатом. Применение метотрексата совместно с инфузией эритроцитарной массы (в течение 24 ч) требует тщательного контроля за состоянием пациента, так как возможно повышение плазменной концентрации препарата.

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (3,7 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.

Дети

Отсутствуют систематизированные данные о применении парентеральной формы лекарственного препарата Метотрексат-Промомед у детей младше 3 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *алкоголя* и сопутствующего применения других *гепатотоксичных* препаратов (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). Пациенты, дополнительно получающие гепатотоксичные лекарственные препараты, должны находиться под тщательным наблюдением. Во время лечения метотрексатом следует исключить употребление алкоголя.

При комбинированной терапии метотрексатом и *лефлуномидом* возрастает риск развития панцитопении.

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды и сульфонамиды могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и ЖКТ.

Пробенецид, слабые органические кислоты (например, петлевые диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять элиминацию метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться гематологическая токсичность.

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и НПВП не следует применять перед или во время лечения высокими дозами метотрексата. Одновременное применение НПВП и высоких доз метотрексата вызывало стойкое увеличение концентрации метотрексата в плазме крови, приводившее к смерти вследствие тяжелой гематологической (подавление функции костного мозга и апластическая анемия) и желудочно-кишечной токсичности. В исследовании у животных НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, вызывали снижение канальцевой секреции метотрексата и тем самым повышали его токсичность вследствие увеличения концентрации метотрексата. Поэтому НПВП и низкие дозы метотрексата следует принимать одновременно только с осторожностью.

При наличии факторов риска, например, пограничной степени функции почек, не рекомендуется совместное применение НПВП и метотрексата.

Совместное применение метотрексата с БМАРП (например, *солями золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином*) не изучалось, поэтому нельзя исключить возможность повышения токсичности метотрексата. Такие пероральные антибиотики, как *тетрациклины, хлорамфеникол* и не

всасываемые в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию посредством ингибирования микрофлоры кишечника и метаболизма метотрексата бактериями. При сопутствующей терапии препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом, хлорамфениколом, пириметамином*), следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических нарушений. Описано развитие панцитопении при использовании метотрексата в сочетании с *ко-тримоксазолом* или *пириметамином*, вероятно, вследствие аддитивного ингибирования редуктазы дигидрофолиевой кислоты из-за взаимодействия этих веществ и метотрексата.

При сопутствующей терапии *препаратами, вызывающими дефицит фолатов* (например, *сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом*), токсическое действие метотрексата может усиливаться. Поэтому препарат также следует использовать с особой осторожностью при уже имеющемся дефиците фолиевой кислоты.

Одновременное применение *непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов (колестирамин)* усиливает токсичность метотрексата.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в крови, поэтому при лечении пациентов с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы *противоподагрических средств (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон)*; применение *урикозурических противоподагрических лекарственных средств* может увеличивать риск развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты на фоне лечения метотрексатом (при необходимости одновременного применения предпочтительно применять аллопуринол).

В случае одновременного применения *сульфасалазина* и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.

При сочетанном применении метотрексата и *ингибиторов протонной помпы* (например, *омепразола* или *пантопразола*) почечная элиминация метотрексата может задерживаться, а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексата, что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора. Поэтому совместное применение ингибиторов протонной помпы с высокими дозами метотрексата следует исключить, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления *напитков, содержащих кофеин и теофиллин* (кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай). Метотрексат снижает клиренс теофиллина. Необходимо принимать во внимание

фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и *флуклоксацилином* и *противоэпилептическими препаратами* (снижается концентрация метотрексата в крови), *фторурацилом* (увеличивается период полувыведения фторурацила).

В случае сочетанного применения с другими *цитостатиками* клиренс метотрексата может снижаться.

Лекарственные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты (в том числе поливитамины) могут снижать эффективность терапии препаратом (одновременно уменьшая токсическое действие метотрексата).

Вследствие конкурентного связывания с белками плазмы крови метотрексата токсичность препарата может быть увеличена на фоне одновременного применения *дериватов амидопирина, парааминобензойной кислоты, барбитуратов, доксорубина, пероральных контрацептивов, фенилбутазона, фенитоина, пробенецида, салицилатов, сульфонамидов, тетрациклинов, транквилизаторов, препаратов сульфонилмочевины, пенициллинов, пристамицина и хлорамфеникола*. Поэтому при совместном применении метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости одновременного применения метотрексата и НПВП следует контролировать периферическую картину крови (подсчет форменных элементов крови) и функцию почек. Снижение концентрации *фенитоина* в плазме крови наблюдалось у пациентов с острым лимфобластным лейкозом во время индукционной терапии, которая, в дополнение к *преднизолону, винкристину и 6-меркаптопурину*, также включала метотрексат в высокой дозе в сочетании с кальция фолинатом.

У нескольких пациентов с псориазом или грибковым микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с *ПУВА-терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение)*, был выявлен рак кожи.

Сочетание с *лучевой терапией* может увеличивать риск некроза мягких тканей. Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном применении с *живой вакциной* могут развиваться тяжелые антигенные реакции.

Аспарагиназа снижает выраженность противоопухолевого действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток.

Проведение анестезии с использованием *оксида азота* (динитрогена оксида) усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, повышая его токсичность и приводя к тяжелой непрогнозируемой миелосупрессии, стоматиту и нейротоксичности при интратекальном применении. Тяжесть этих нарушений может быть снижена при использовании кальция фолината.

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Одновременное применение *меркаптопурина* и метотрексата увеличивает плазменную концентрацию и биодоступность первого. При совместной терапии может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина.

Неомицин для приема внутрь может снижать абсорбцию метотрексата для приема внутрь. Применение *колестирамина* может нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию метотрексата, увеличивая элиминацию препарата.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов (*сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол*) в организме или снижать тубулярную секрецию (*ципрофлоксацин, парааминобензойная кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, пробенецид, салицилаты, сульфонамиды, слабые органические кислоты*) могут усиливать миелосупрессивное действие метотрексата.

Нефротоксичность метотрексата может повышаться при комбинации высоких доз метотрексата и потенциально токсичных химиотерапевтических средств (например, *цисплатина*).

Совместное применение метотрексата и *глюкокортикостероидов* может провоцировать развитие диссеминированной герпетической инфекции, развитие постгерпетической невралгии.

На фоне совместной терапии *цитарабином* возрастает риск нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультподобные эпизоды.

Сообщалось о снижении клиренса метотрексата при совместном применении *леветирацетама* и метотрексата, что приводило к повышению концентрации последнего до потенциально токсических уровней и к увеличению продолжительности нахождения препарата в плазме. Концентрации метотрексата и леветирацетама следует тщательно контролировать у пациентов, совместно получающих оба этих препарата.

Описывались случаи подавления функции костного мозга и снижения концентрации фолата при совместном применении *триамтерена* и метотрексата.

Назначение *прокарбазина* на фоне применения высоких доз метотрексата повышает риск нарушения функции почек.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может привести к снижению фертильности. Сообщалось о развитии олигоспермии, менструальной дисфункции и аменореи у пациентов, принимавших метотрексат. Эти эффекты, по-видимому, должны

быть обратимыми при отмене терапии.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое влияние, всем планирующим забеременеть женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения. Нет данных, накапливается ли метотрексат в сперме. Метотрексат проявил генотоксический эффект в исследованиях на мужских особях животных, поэтому генотоксический эффект на клетки спермы у людей нельзя исключать. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода в случае лечения пациентов мужского пола низкими дозами метотрексата (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития у плода или невынашивания беременности.

Контрацепция у мужчин и женщин

Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение шести месяцев после него не следует планировать зачатие, а до начала терапии обратиться за консультацией о возможности консервации спермы. Мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения или в течение 6 месяцев после отмены метотрексата.

Женщины с детородным потенциалом

У женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность.

Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения.

Женщинам нельзя допускать беременности во время применения метотрексата, и пациентам с детородным потенциалом (мужского и женского пола) следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения лечения.

Женщинам, получающим онкологическую химиотерапию, следует рекомендовать планировать беременность минимум через 1–2 года после прекращения лечения.

Если все же беременность наступила во время этого периода или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинское консультирование о риске и вредных для ребенка эффектах, связанных с применением препарата.

Следует провести дополнительное ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксический эффект, парам, желающим иметь

ребенка, следует рекомендовать обратиться в центр генетического консультирования и получить информацию о риске влияния на репродуктивное здоровье еще до начала лечения.

Беременность

Метотрексат не следует применять во время беременности, поскольку имеются данные о повышенном риске внутриутробной гибели плода, эмбриотоксичности, невынашивании беременности и тератогенных эффектах (черепно-лицевые, сердечно-сосудистые пороки развития и врожденные аномалии развития конечностей) у людей.

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

- Спонтанные аборты были описаны у 42,5 % беременных женщин, получавших метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с сообщенной частотой в 22,5 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые принимали другие препараты.
- Тяжелые пороки развития были отмечены в 6,6 % случаев рождения живых детей у женщин, получавших во время беременности метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед.), по сравнению с частотой около 4 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые получали другие препараты.

Имеется недостаточно данных о воздействии метотрексата во время беременности в дозах выше 30 мг/нед, однако вероятно более высокая частота спонтанных абортов и врожденных пороков развития.

Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на детей, грудное вскармливание запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Из-за вероятности проявления таких нежелательных реакций, как сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение (вертиго), следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими

повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. Эти эффекты могут усиливаться при совместном употреблении алкоголя. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота и тяжесть нежелательных реакций обычно зависит от дозы и продолжительности лечения метотрексатом. Поскольку тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении низких доз и в любой момент во время терапии, необходимо регулярное наблюдение лечащим врачом через короткие интервалы времени. Большинство нежелательных реакций обратимы при ранней диагностике. Однако, некоторые указанные ниже тяжелые нежелательные реакции в очень редких случаях могут вызывать внезапную смерть.

При возникновении нежелательной реакции следует снизить дозу или временно прекратить лечение в зависимости от тяжести и интенсивности реакции, а также предпринять соответствующие меры (см. раздел 4.9). Если терапия метотрексатом возобновляется, ее следует продолжать с осторожностью после тщательной оценки необходимости терапии, а также с повышенной настороженностью следует относиться к возможным рецидивам токсичности.

Миелосупрессия и мукозит обычно являются дозозимитирующими токсическими эффектами. Их тяжесть зависит от дозы, способа и продолжительности использования метотрексата. Мукозит обычно возникает через 3–7 дней после использования метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения возникают через 5–13 дней после использования метотрексата. У пациентов с ненарушенными механизмами выведения миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14 дней.

Наиболее часто отмечались такие нежелательные реакции, как тромбоцитопения, лейкопения, головная боль, вертиго (головокружение), кашель, потеря аппетита, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 ч после применения метотрексата), повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина, алоpecia, сниженный клиренс креатинина, повышенная утомляемость и недомогание. Язвенный стоматит обычно является первым признаком токсичности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций,

перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении метотрексата

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
	опоясывающий герпес	оппортунистические инфекции (в том числе с летальным исходом)	сепсис (в том числе с летальным исходом)	гепатит, вызванный вирусом простого герпеса	пневмония
				крипто-коккоз	реактивация вируса гепатита В
				гисто-плазмоз	ухудшение течения гепатита С
				цитомегало-вирусные инфекции (включая пневмонию)	
				диссеминированный простой герпес	
				нокардиоз	
				пневмоцистная пневмония*	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>					
		злокачественная лимфома*		синдром лизиса опухоли*	рак кожи
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
лейкопения	анемия		мегало-бластная анемия	апластическая анемия	
тромбоцитопения	панцитопения			лимфаденопатия (частично обратимая)	
	миелосупрессия			лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые)	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	агранулоцитоз			эозинофилия	
				нейтропения	
				тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
		аллергические реакции вплоть до анафилактического шока		гипогаммаглобулинемия	
		иммуносупрессия			
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
		сахарный диабет			
<i>Психические нарушения</i>					
		депрессия	транзиторное нарушение когнитивных функций		
			эмоциональная лабильность		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головная боль	сонливость	судороги	парез	миастения	повышение давления в спинномозговом канале (после интратекального введения)
вертиго (головокружение)	парестезия	развитие гемипареза	нарушения речи, включая дизартрию и афазию	боль в конечностях	развитие грыжи спинного мозга (после интратекального введения по поводу перивентрикулярной лимфомы)
		спутанность сознания	миелопатия (при интратекальном введении)	извращение вкуса (металлический)	нейротоксичность

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				привкус во рту)	
		энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия* (в том числе летальные случаи)		острый асептический менингит с явлениями менингизма (паралич, рвота)	арахноидит
				синдромы поражения черепных нервов	параплегия
				бессонница	ступор
					атаксия
					деменция
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
	конъюнктивит		нарушения зрения (частично тяжелые)	периорбитальный отек	ретинопатия
			выраженный тромбоз вен сетчатки	блефарит	
				слезотечение	
				светобоязнь	
				преходящая слепота	
				потеря зрения	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
				перикардит	
				выпот в полость перикарда (включая тампонаду сердца)	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
		васкулит	снижение артериального давления		
		аллергический васкулит	тромбоэмболические осложнения (включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного		

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен)		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
кашель	интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе с летальным исходом, вне зависимости от дозы и длительности терапии метотрексатом) Симптомы, свидетельствующие о потенциально серьезном повреждении легких при интерстициальном пневмоните: сухой, непродуктивный кашель, одышка, прогрессирующая до одышки в покое, боль в груди, повышение температуры тела ¹	фиброз легких, выпот в плевральную полость	фарингит	хроническая интерстициальная легочная болезнь, реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождающиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах)	боль в груди
			паралич дыхания	пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>	гипоксия
			тромбоэмболия легочной артерии	острый отек легких	легочное альвеолярное кровотечение
			апноэ		
			носовое кровотечение		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
потеря аппетита		изъязвление слизистой оболочки желудочно-	энтерит	гематемезис (кровяная рвота)	неинфекционный перитонит

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		кишечного тракта (ЖКТ)			
диарея (особенно в первые 24-48 часов после применения метотрексата)		кровотечение из ЖКТ	гингивит		перфорация кишечника
боль в животе		панкреатит	мелена		глоссит
тошнота			синдром мальабсорбции		токсический мегаколон
рвота					
язвенный стоматит (особенно в первые 24-48 часа после применения метотрексата)					
диспепсия					
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*</i>					
повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы		гепатотоксичность	острый гепатит	острая дистрофия печени (в т.ч. на фоне острого герпетического гепатита)	
повышение концентрации билирубина в плазме крови		развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени		печеночная недостаточность	
		гипоальбуминемия		некроз печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*</i>					
алопеция	экзантема	злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона*)	акне	фурункулез	лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
	эритема	токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла*)	петехии	телеангиоэктазия	дерматит
	зуд кожных покровов	герпетические формы	экхимозы	острый паронихий	на фоне терапии метотрексатом

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		высыпания на коже			возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков вследствие воздействия ультрафиолетового излучения
	фоточувствительность	крапивница	мультиформная эритема	гидраденит	
	изъязвления кожи	усиление пигментации кожи	появление на коже узелков		
		нодулез	болезненные эрозии псориатических бляшек		
		замедление заживления ран	пигментация ногтей		
		болезненные эрозии псориатической бляшки	онихолизис		
			увеличение размеров ревматоидных узелков		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
		артралгия	стрессовый перелом		остеонекроз
		миалгия			остеонекроз челюсти (вследствие лимфопролиферативных расстройств)
		остеопороз			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
снижение клиренса креатинина		тяжелая нефропатия	гиперурикемия	гематурия	
		почечная недостаточность	повышение концентрации мочевины в плазме крови	протеинурия	
		цистит с изъязвлением слизистой	повышение концентрации креати-		

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		оболочки мочевого пузыря (и возможной гематурией)	ниги в плазме крови		
		нарушения мочеиспускания	азотемия		
		дизурия (расстройства мочеиспускания)			
		олигурия			
		анурия			
<i>Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния</i>					
		аномалии развития плода	преждевременное прерывание беременности	гибель плода	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
		вагинит и изъязвление слизистой оболочки влагалища	преходящие нарушения менструального цикла	нарушения овогенеза /сперматогенеза*	урогенитальная дисфункция
			преходящая олигоспермия	импотенция	
				бесплодие*	
				потеря либидо	
				преходящая олигоспермия	
				патологические влагалищные выделения	
				нарушения менструального цикла	
				гинекомастия	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
повышенная утомляемость		лихорадка			боль в груди
недомогание					озноб
					некроз кожи (в месте введения)

¹ - при возникновении данных симптомов лечение метотрексатом должно быть немедленно

прекращено, также следует исключить инфекции нижних дыхательных путей.

*см. раздел 4.4.

Нежелательные реакции, возникающие при интратекальном введении метотрексата

Острый химический арахноидит (клинические проявления включают головную боль, дорсалгию, онемение в области шеи и лихорадку), подострую миелопатию (парапарез или параплегия в области иннервации одного или нескольких пораженных корешков спинного мозга), хроническую лейкоэнцефалопатию, чьи проявления включают спутанность сознания, повышенную раздражительность, сонливость, атаксию, деменцию, судороги и развитие коматозного состояния. В случае прогрессирования указанные проявления токсичности могут привести к смерти пациента.

Совместное применение интратекального введения метотрексата и облучения головного мозга повышает риск развития лейкоэнцефалопатии. После интратекального введения препарата следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет развития возможных признаков нейротоксичности (менингизм, паралич, энцефалопатия).

Интратекальное и внутривенное применение метотрексата также может привести к развитию острого энцефалита и острой энцефалопатии, приводящей к смерти.

Имеются сообщения о пациентах с перивентрикулярной лимфомой ЦНС, у которых развилось вклинение головного мозга после интратекального лечения метотрексатом.

Нежелательные реакции, возникающие при внутримышечном введении метотрексата

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Адрес в интернете: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Адрес в интернете: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий
им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

Тел.: +(374 60) 83-00-73

Адрес в интернете: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Тел.: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg;

Интернет-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.

При случайной передозировке не позже, чем через час после введения метотрексата вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10^{-7} ммоль/л.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи (рН более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых («*high-flux*») диализаторов.

При передозировке при интратекальном введении сразу после того, как выявлена передозировка, следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией. Все эти процедуры следует выполнять на фоне интенсивной поддерживающей терапии и системного введения больших доз кальция фолината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA01

Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов – аналогов фолиевой кислоты, обладающее иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз (в фазу синтеза). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток:

опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Когда клеточная пролиферация злокачественных тканей больше, чем в большинстве нормальных тканей, метотрексат может привести к нарушению роста злокачественных образований без необратимого ущерба для нормальной ткани.

Механизм действия при ревматоидном артрите связан с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием препарата и обусловлен индукцией апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибированием синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли альфа), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и подавлением активности металлопротеиназ.

У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность), однако имеется ограниченное количество исследований при длительном применении метотрексата (в отношении способности поддерживать ремиссию при ревматоидном артрите).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов в псориатических бляшках по сравнению с нормальной пролиферацией кожных клеток. Это различие в пролиферации клеток является основой для использования метотрексата для лечения псориаза.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутримышечном введении максимальная концентрация метотрексата в плазме крови достигается в течение 30–60 мин. Для лейкемических больных характерна широкая межиндивидуальная вариабельность в пределах от 1 до 3 часов. Относительная биодоступность у пациентов с ревматоидным артритом сопоставима после внутримышечной или подкожной инъекции при применении одинаковых доз препарата. Системная абсорбция метотрексата после введения под кожу живота и бедра одинакова.

Распределение

После внутривенного введения первичное распределение составляет 0,18 л/кг (18 % от массы тела). Распределение дозы насыщения - около 0,4–0,8 л/кг (40–80 % от массы тела). Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминами. Возможно конкурентное вытеснение при одновременном применении с сульфонамидами, салицилатами, тетрациклинами, хлорамфениколами, фенитоином. Метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в терапевтических дозах. Высокая концентрация метотрексата в центральной нервной системе может быть достигнута при интратекальном введении.

Метаболизм

Метотрексат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Небольшое количество полиглутамат метотрексата может оставаться в тканях в течение длительного периода времени. Сохранение и пролонгирование действия активных метаболитов препарата различаются в зависимости от типа клеток, тканей и опухолей.

Выведение

Средние значения периода полувыведения при применении метотрексата в дозе менее 30 мг/м² составляют 6–7 ч. У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, период полувыведения составляет от 8 до 17 ч. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения метотрексата могут быть значительно удлинены.

От 80 до 90 % принятой дозы выводится в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч. С желчью выводится не более 10 % или менее от введенной дозы с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Нарушение функции почек, выраженный асцит или транссудат, а также одновременное применение препаратов, таких как слабые органические кислоты, которые также подвергаются канальцевой секреции, могут значительно увеличить концентрацию метотрексата в сыворотке крови. В соответствии с распределением метотрексат кумулирует в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов и может задерживаться в указанных органах в течение нескольких недель или месяцев.

Дети

У детей метотрексат обычно полностью всасывается после парентерального введения. После внутримышечного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–60 минут.

У детей, получавших метотрексат для лечения острого лимфолейкоза (от 6,3 до 30 мг/м²) или ювенильного идиопатического артрита (от 3,75 до 26,2 мг/м²), конечный период полувыведения составлял от 0,7 до 5,8 часа и 0,9 до 2,3 часа соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не смешивать и не вводить вместе с другими препаратами, кроме указанных в п. 6.6.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить флакон/шприц во внешней упаковке. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,75 мл, 1 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл, 3 мл, 5 мл препарата во флаконы бесцветного стекла 1 гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 0,75 мл, 1 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 3 мл препарата в шприцы стеклянные из бесцветного стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые пластиковыми колпачками, с пластиковым поршнем и плунжером из резины.

1, 5, 10 флаконов с препаратом (по 0,75 мл, 2,25 мл, 2,5 мл) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 5, 10 флаконов с препаратом (по 0,75 мл, 2,25 мл, 2,5 мл) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

50 флаконов с препаратом (по 0,75 мл, 2 мл, 2,25 мл, 2,5 мл) с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов помещают в коробку из картона.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 флаконов с препаратом (по 1 мл, 5 мл) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 флаконов с препаратом (по 2 мл) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

50, 85, 100, 250 флаконов с препаратом (по 1 мл, 5 мл) с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов помещают в коробку из картона.

1, 25 флаконов с препаратом (по 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,75 мл, 3 мл) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

50, 250 флаконов с препаратом (по 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,75 мл, 3 мл) с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов помещают в коробку из картона.

1, 7 шприцев помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

1 контурную ячейковую упаковку (1 или 7 шприцев с препаратом по 0,75 мл, 1 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2 мл) с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1 контурную ячейковую упаковку (1 шприц с препаратом по 2,25 мл, 2,5 мл, 3 мл) с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые меры предосторожности

Препарат Метотрексат-Промомед – это цитотоксический лекарственный препарат, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью. Следует избегать контакта кожи и слизистых с метотрексатом. В случае загрязнения пораженные участки следует немедленно промыть большим количеством воды с мылом.

Для интратекального введения метотрексат разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 0,9 % изотоническом растворе натрия хлорида. Вводить интратекально следует с осторожностью. Превышение рекомендованной дозы при интратекальном введении значительно повышает риск возникновения выраженных проявлений токсичности.

Дозы препарата свыше 100 мг/м² вводят только внутривенно капельно! Раствор предварительно разбавляют 5 % раствором декстрозы.

Флаконы и предварительно заполненные шприцы предназначены **только для однократного применения.**

Осторожно: нельзя вводить кальция фолиат интратекально!

Инструкция по применению препарата с шприцем

1. Извлечь стеклянный шприц из контурной ячейковой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений.
2. Разорвать внешнюю упаковку стерильной иглы.
3. Перед использованием визуально оценить состояние раствора на предмет отсутствия частиц и изменения цвета.
4. Держать шприц вертикально. Второй рукой взять крышку и осторожно вращая снять крышку. Для сохранения стерильности не касаться наконечника шприца

(см. Рисунок 1).

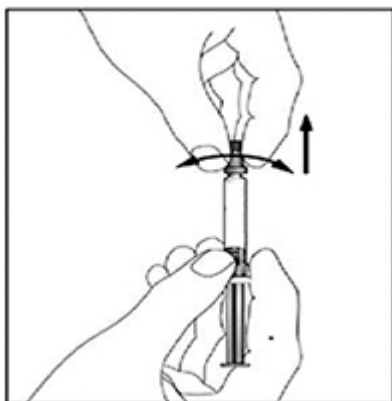


Рисунок 1.

5. Надеть иглу на наконечник шприца и закрутить до полной фиксации (см. Рисунок 2).

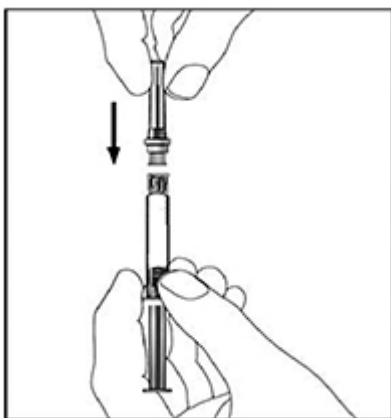


Рисунок 2.

6. Не меняя вертикального положения шприца, убедиться, что игла надежно закреплена на его наконечнике.
7. Переместить преднаполненный шприц к месту введения.
8. Снять пластиковый защитный колпачок с иглы осторожно, по её направлению, чтобы не повредить кончик иглы.
9. Удалить лишние пузырьки воздуха из шприца. Медленно ввести раствор в место введения.

Утилизация

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузии препарата Метотрексат-Промомед, должны уничтожаться в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

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

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Кыргызская Республика:

ОсОО «ДАСМЕД»

720043, г. Бишкек, ул. Садыгалиева, д. 1

Тел.: + (996) 703-699-466

E-mail: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru

Республика Беларусь:

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Тел.: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

E-mail: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан:

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ),

050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Тел.: +7 (701) 731-52-18

E-mail: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метотрексат-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.