

Листок-вкладыш – информация для пациента**Метотрексат-Промомед, 10 мг/мл, раствор для инъекций**

Действующее вещество: метотрексат

Перед применением препарата полностью прочитайте этот 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-Промомед, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Метотрексат-Промомед.
3. Применение препарата Метотрексат-Промомед.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Метотрексат-Промомед.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Метотрексат-Промомед, и для чего его применяют

Препарат Метотрексат-Промомед является противоопухолевым средством, антиметаболитом (цитостатическим противоопухолевым химиотерапевтическим лекарственным препаратом), аналогом фолиевой кислоты.

Показания к применению

Препарат Метотрексат-Промомед применяется для лечения у детей в возрасте от 3 лет и взрослых при:

- тробластических опухолях – это группа предраковых и злокачественных гормонопродуцирующих новообразований;
- острых лейкозах – это онкологические заболевания (особенно лимфобластные и миелобластные варианты);
- нейрорлейкемии - одно из тяжелых осложнений острого лейкоза;
- неходжкинских лимфомах – это скопление в тканях неправильно работающих клеток иммунитета, нарушающих работу жизненно важных органов и систем, включая лимфосаркому (злокачественная опухоль);
- раке молочной железы, плоскоклеточном раке головы и шеи, раке легкого, раке кожи, раке шейки матки, раке вульвы (наружные тазовые половые органы женщины), раке пищевода, раке почки, раке мочевого пузыря, раке яичка, раке яичников, раке полового

члена, ретинобластоме (злокачественная опухоль сетчатки глаза), медуллобластоме (злокачественная опухоль головного мозга);

- остеогенной саркоме (злокачественная опухоль, произрастающая из клеток костной ткани) и саркоме (злокачественная опухоль) мягких тканей;
- грибковидном микозе (далеко зашедшей стадии) – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани;
- тяжелых формах псориаза (хроническое заболевание, поражающее кожу), псориазическом артрите (длительный воспалительный артрит), ревматоидном артрите (воспалительное заболевание суставов), ювенильном хроническом артрите (артрит неустановленной причины), дерматомиозите (длительное воспалительное заболевание, которое поражает кожу), системной красной волчанке (хроническое заболевание, при котором иммунная система организма становится сверхактивной и поражает здоровые ткани), анкилозирующем спондилоартрите – это разновидность артрита, при котором наблюдается длительное воспаление суставов позвоночника (при неэффективности стандартной терапии).

Способ действия препарата Метотрексат-Промомед

Противоопухолевое, цитостатическое средство (нарушает процессы роста, развития всех клеток организма, включая злокачественные) группы антиметаболитов - аналогов фолиевой кислоты, обладающее иммуносупрессивным (искусственно угнетает иммунитет) и противовоспалительным действием.

У людей с ревматоидным артритом (воспалительное заболевание суставов) применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов (это тип клеток) в псориазических бляшках (розово-красные высыпания на коже) по сравнению с нормальным разрастанием кожных клеток. Это различие в разрастании клеток является основой для использования метотрексата для лечения псориаза.

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

2. О чем следует знать перед применением препарата Метотрексат-Промомед

Противопоказания

Не применяйте препарат Метотрексат-Промомед в следующих случаях

При применении по всем показателям:

- если у Вас аллергия на метотрексат или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас 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 крови более 5 мг/дл (85,5 ммоль/л));
- если у Вас имеются или отмечались ранее нарушения со стороны системы

кроветворения в анамнезе (в частности, подавление кроветворения (гипоплазия костного мозга), снижение уровня лейкоцитов в крови (лейкопения), снижение уровня тромбоцитов в крови (тромбоцитопения) или снижение уровня эритроцитов и гемоглобина в крови с клиническими признаками, например шум в ушах, головная боль, головокружение (клинически значимая анемия));

- если у Вас тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция);
- если у Вас выраженное ослабление иммунитета, сопровождающееся слабостью и частыми инфекциями (иммунодефицит);
- если Вы беременны;
- если Вы кормите грудью;
- если Вы одновременно применяете метотрексат в дозе 15 мг/нед. и более совместно с ацетилсалициловой кислотой.

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

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

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Метотрексат-Промомед проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Перед началом лечения препаратом Метотрексат-Промомед или при возобновлении терапии после перерыва врач назначит обследования для оценки Вашего состояния: клинический анализ крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов), биохимический анализ крови (с определением «печеночных» трансаминаз, концентрации билирубина, альбумина плазмы крови, мочевой кислоты), оценку функции 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.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Промомед лечащий врач будет назначать дополнительные обследования (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем):

Обследование ротовой полости и глотки

Для выявления изменений слизистых оболочек.

Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов

Даже при применении в обычных лечебных дозах метотрексат может внезапно вызывать

угнетение кроветворения и повысить риск возникновения инфекций. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечащий врач может временно прекратить лечение препаратом Метотрексат-Промомед и назначить симптоматическую терапию. Вам необходимо немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции (таких, как усталость, лихорадка, озноб, головная боль, боль в животе, рвота, диарея, видимые воспалительные очаги инфекции).

Функциональные печеночные пробы

На фоне продолжительного применения метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (например, при замещении ткани печени рубцовой соединительной тканью (фиброз и цирроз печени)). В связи с тем, что метотрексат оказывает токсическое действие на печень (гепатотоксичность), в период лечения препаратом не следует без явной необходимости принимать другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать употребление алкоголя.

В случае продолжительного лечения (особенно при тяжелых формах псориаза, включая псориазический артрит) и возможного гепатотоксического действия метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут развиваться на фоне нормальных печеночных проб, лечащий врач может назначить Вам диагностическую биопсию печени.

Биопсия (диагностическое исследование клеток) печени проводится через 2–4 месяца после начала терапии метотрексатом на фоне присутствия *факторов риска*:

- злоупотребление алкоголем
- постоянное повышение активности «печеночных» трансаминаз
- хронический вирусный гепатит
- семейный анамнез заболевания печени

А также для пациентов с *менее значимыми факторами риска*:

- сахарный диабет
- ожирение
- анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств/химических веществ

После достижения суммарной кумулятивной дозы в 1,0–1,5 г рекомендуется повторная биопсия печени.

Пациентам без факторов риска до достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0–1,5 г биопсия печени не показана.

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, нестабильное артериальное давление и частота сердечных сокращений (гемодинамика), изменение параметров свертывающей системы крови (коагулограммы))
- у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

Если при биопсии печени выявляются только изменения небольшой выраженности, продолжение терапии метотрексатом возможно. В случае выявления умеренных или выраженных изменений или в случае отказа пациента от биопсии печени, у которого наблюдается постоянное повышение активности «печеночных» трансаминаз, лечащий врач отменит терапию метотрексатом.

В случае выявления умеренного фиброза или цирроза печени метотрексат должен быть отменен.

В случае фиброза минимальной выраженности может быть проведена повторная биопсия печени через 6 месяцев.

Сахарный диабет

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

Функциональные почечные пробы и исследование мочи

Поскольку метотрексат выделяется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме крови, в следствии чего могут появиться тяжелые нежелательные реакции. Лечение метотрексатом может вызывать нарушение функции почек (проявляющееся повышением в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты), а также приводить к острой почечной недостаточности с уменьшением количества выделяемой мочи (олигурией) или отсутствием мочи в течение суток (анурией). Поэтому лечение метотрексатом в высоких дозах проводится только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений.

Обследование дыхательной системы

Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, сообщить о всех возникших нежелательных реакциях лечащему врачу. Появление в период лечения таких симптомов, как сухой непродуктивный кашель, повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, одышка могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В случае подозрения на инфекционное поражение легких или неспецифический пневмонит, лечащий врач может отменить лечение метотрексатом и назначить сопроводительную терапию.

Вакцинация

Во время терапии метотрексатом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения применения препарата следует отказаться от любой иммунизации (если она не одобрена врачом). Членам Вашей семьи, проживающим с Вами следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной (путем закапывания нескольких капель в рот) против полиомиелита. Вам следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Инфекционные осложнения

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

Вам следует прекратить применение препарата и немедленно сообщить лечащему врачу, если во время терапии у Вас появятся такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, гриппоподобные симптомы, изъязвление слизистой оболочки полости рта, выраженная общая слабость, кровохарканье, геморрагическая сыпь, которые могут быть предвестниками развития жизнеугрожающих осложнений, таких как воспалительное заболевание слизистой оболочки тонкого кишечника (геморрагический энтерит) и сквозное повреждение (прободение) стенки кишечника.

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

Новообразования

Сообщались случаи развития злокачественных опухолей, главным образом лимфом во время терапии малыми дозами метотрексата. В таких случаях терапию метотрексатом прекращают и назначают проведение специальной цитотоксической терапии.

Синдром лизиса опухоли

Как и другие цитотоксические препараты Метотрексат-Промомед может вызывать развитие синдрома лизиса (разрушения) опухоли у пациентов с интенсивно растущими злокачественными новообразованиями. Для предотвращения развития данного осложнения лечащий врач назначит Вам специальное поддерживающее лечение.

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

Иногда у пациентов, использующих метотрексат, могут возникать очень тяжелые кожные аллергические реакции Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) после однократного или длительного применения препарата. Симптомами таких реакций могут быть распространенные по всему телу различные высыпания, в том числе с изъязвлением, сопровождающиеся болью, зудом, повышением температуры тела и ухудшением общего самочувствия.

Фоточувствительность (фотосенсибилизация)

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 фотосенсибилизаций). Возможно обострение псориаза на фоне УФ-облучения во время лечения метотрексатом.

Накопление жидкости в организме (гидроторакс, асцит)

Если у Вас выявлено состояние, приводящее к накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (в грудной полости – гидроторакс, в брюшной полости – асцит), перед началом терапии метотрексатом лечащий выполнит процедуру дренирования по удалению

жидкости либо отменит терапию метотрексатом.

Панцитопения

Сообщалось о редких случаях развития дефицита всех типов клеток крови (мегалобластной панцитопении), сопровождавшейся усталостью, слабостью, проявлением кожных высыпаний, кровотечением из носа, десен, а также кровотечениями внутренних органов при совместном применении метотрексата с антагонистами фолиевой кислоты (таких, как триметоприм/сульфаметоксазол).

Фолиевая и фолиниевая кислоты

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

Хирургические операции

Если Вам запланирована хирургическая операция, лечащий врач отменит терапию препаратом Метотрексат-Промомед за одну неделю до хирургического вмешательства и возобновит через одну или две недели после операции.

Энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия

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.

Лучевая терапия

Применение метотрексата в сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития отмирания (некроза) мягких тканей или отмирания костной ткани (остеонекроза). Следует немедленно сообщить лечащему врачу, если у Вас появятся боли в мышцах, костях, суставах.

Дегидратация

При развитии состояний, которые могут привести к развитию обезвоживания (дегидратации), например, выраженная рвота или диарея, лечащий врач может временно отменить терапию метотрексатом до восстановления состояния.

Дети и подростки

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 для угнетения иммунитета (при псориазе, ревматоидном артрите, ювенильном хроническом артрите, дерматомиозите и системной красной волчанке) тщательно рассматривается соотношение польза/риск применения.

Другие препараты и препарат Метотрексат-Промомед

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Врачу необходимо знать о препаратах, которые Вы принимаете, чтобы учесть возможные нежелательные реакции, которые могут развиваться из-за взаимодействия различных препаратов с препаратом Метотрексат-Промомед, а также, возможно, скорректировать дозы принимаемых Вами препаратов.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать токсическое действие на печень (гепатотоксичность)

Азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды (препараты на основе витамина А);
Лефлуномид (препарат для лечения ревматоидного и псориатического артрита).

Лекарственные взаимодействия, которые усиливают токсическое действие на систему кроветворения и желудочно-кишечный тракт

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин, ко-тримоксазол, пробенецид (препарат для лечения подагры), петлевые диуретики (мочегонные препараты), пиразолы (например, фенилбутазон), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызвать угнетение кроветворения (миелосупрессию) и стоматит и токсическое действие на нервную систему (нейротоксичность) при интратекальном применении

Оксид азота (применяемый при искусственной вентиляции легких (ИВЛ));
Сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать дефицит фолатов

Сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, триамтерен

Лекарственные взаимодействия, которые усиливают токсичность метотрексата

Непрямые антикоагулянты (например, варфарин); препараты, снижающие уровень холестерина в крови (гиполипидемические препараты), например, колестирамин; препараты на основе солей золота (применяемые в лечении туберкулеза); препарат для лечения отравлений тяжелыми металлами и ревматоидного артрита (пеницилламин); препарат для лечения малярии (гидроксихлорохин); препарат для лечения язвенного колита и ревматоидного артрита (сульфасалазин); препараты для подавления иммунитета (азатиоприн, циклоспорин); группа обезболивающих и противовоспалительных препаратов (например, дериваты амидопирина), парааминобензойной кислоты, барбитураты, доксорубин, пероральные контрацептивы, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилаты, сульфонамиды, тетрациклины, транквилизаторы, препараты сульфонилмочевины, пенициллинов, пристинамицина и хлорамфеникола.

Лекарственные взаимодействия, которые могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию

Тетрациклин, хлорамфеникол, неомицин и не всасываемые в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия – препараты для лечения различных микробных инфекций.

Лекарственные взаимодействия, которые повышают концентрацию мочевой кислоты в крови и могут увеличивать риск развития заболеваний почек (нефронатии)

Аллопуринол, колхицин, сульфипиразон – препараты для лечения подагры.

Лекарственные взаимодействия, которые нарушают выведение метотрексата почками (почечную элиминацию)

Омепразол, пантопразол – препараты для снижения кислотности желудочного сока.

Лекарственные взаимодействия, которые снижают концентрацию метотрексата в крови

Флуклоксациллин, противоэпилептические препараты, фторурацил.

Сочетание с лучевой терапией

Может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Вакцинация

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

Лекарственные взаимодействия, которые снижают противоопухолевую активность

Аспарагиназа – препарат, применяемый для лечения онкологических заболеваний.

Лекарственные взаимодействия, которые увеличивают концентрацию метотрексата в плазме крови

Меркаптопурин – препарат для лечения онкологических заболеваний. При совместной терапии может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина.

Леветирацетам – препарат для лечения судорог. Концентрации метотрексата и леветирацетама будут тщательно контролироваться у пациентов, совместно получающих оба этих препарата.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать токсическое действие на почки (нефротоксичность)

Цисплатина – препарат для лечения онкологических заболеваний.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать герпетическую инфекцию и развитие постгерпетической невралгии

Глюкокортикостероиды – препараты для лечения различных заболеваний, в том числе тяжелых состояний.

Лекарственные взаимодействия, которые могут увеличивать риск нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультподобные эпизоды

Цитарабин – препарат для лечения онкологических заболеваний.

Лекарственные взаимодействия, которые на фоне применения высоких доз метотрексата повышают риск нарушения функции почек

Прокарбазин – препарат для лечения онкологических заболеваний.

Препарат Метотрексат-Промомед с пищей и алкоголем

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления алкоголя. Во время лечения метотрексатом следует исключить употребление алкоголя.

В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин и психоактивное вещество (теофиллин), например кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

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

Беременность

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

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

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

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.

Мужчинам во время лечения и в течение 6 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

Если Вы женщина репродуктивного возраста, перед началом лечения Вам следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность.

Ваша пара в полной мере должна быть проинформирована о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения.

Если Вы женщина, получающая онкологическую химиотерапию, Вам следует планировать беременность минимум через 1–2 года после прекращения лечения.

Если все же Вы забеременели во время этого периода, 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.

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

Грудное вскармливание

Грудное вскармливание запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период грудного вскармливания, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Фертильность – способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство.

Метотрексат влияет на процесс созревания мужских половых клеток и процесс развития женской половой клетки, что может привести к снижению фертильности.

Сообщалось о развитии олигоспермии (сокращение количества сперматозоидов), менструальной дисфункции и аменореи (отсутствие или прекращение менструации) у людей, 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 (повреждающее действие на генетическую структуру организма) в исследованиях на мужских особях животных, поэтому генотоксический эффект на клетки спермы у людей нельзя исключать.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Из-за вероятности появления 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 быстроты психомоторных реакций. Эти эффекты могут усиливаться при совместном употреблении алкоголя. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Препарат Метотрексат-Промомед содержит натрий

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.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре.

3. Применение препарата Метотрексат-Промомед

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

Препарат Метотрексат-Промомед в лекарственной форме раствор для инъекций может вводиться внутримышечно, подкожно, внутривенно, внутриартериально или интратекально – это способ введения инъекции в позвоночный канал.

Рекомендуемая доза

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 производят 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; детям по 7,5–10 мг/м². Курс лечения 6–8 недель, затем применяется поддерживающая доза в течение многих месяцев.

Псориаз и псориатический артрит: 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 применяют с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Пожилым пациентам может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижение содержания фолатов (биологически активные соединения, которые также называют витамином В9) в организме.

Применение у детей и подростков

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 производят 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 – это введение препарата в организм минуя желудочно-кишечный тракт, вследствие того, что имеющиеся данные по безопасности внутривенного введения ограничены, следует использовать подкожный или внутримышечный путь введения.

Путь и способ введения

Препарат будет вводиться Вам одним из следующих способов: внутримышечно, подкожно, внутривенно, внутриартериально или интратекально (введение инъекции в позвоночный/спинномозговой канал).

Продолжительность терапии

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

Если Вы применили препарата Метотрексат-Промомед больше, чем следовало

Лечение препаратом Метотрексат-Промомед подбирается и контролируется врачом, поэтому вероятность того, что Вы получите его больше или меньше, чем нужно, минимальна. Однако, если у Вас возникнут какие-либо сомнения, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Главным образом, наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

В случае если передозировка произошла, лечащий врач назначит Вам соответствующее 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.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма (насыщение влагой тканей организма) и ощелачивание мочи (рН более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ (один из методов внепочечного очищения крови) и перитонеальный диализ (внепочечное очищение организма) не улучшают выведение метотрексата. Обеспечить эффективное очищение от метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ (с использованием аппарата «искусственная почка»).

4. Возможные нежелательные реакции

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

Важно, чтобы Вы сообщали врачу о всех появившихся у Вас нежелательных реакциях, чтобы он мог предпринять соответствующие меры (например, временно приостановить или отменить лечение, изменить дозу и продолжительность введения препарата или назначить дополнительную терапию).

Частота и тяжесть нежелательных реакций обычно зависят от дозы и продолжительности лечения метотрексатом. Поскольку тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении низких доз и в любой момент во время лечения, необходимо регулярное наблюдение лечащим врачом через короткие интервалы времени. Большинство нежелательных реакций обратимы при раннем выявлении. 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.

Некоторые нежелательные реакции могут быть серьезными и опасными для жизни. Немедленно сообщите врачу, если у Вас возникнут какие-либо из следующих нежелательных реакций при применении препарата Метотрексат-Промомед:

Очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10

- Если у Вас учащенный, многократный жидкий стул (**диарея**, особенно в первые 24–48 часов после применения метотрексата)
- Если у Вас рефлекторное извержение содержимого желудка через рот, возможно и через нос (**рвота**)
- Если у Вас повысилась температура до 39–40 °С, ощущаете кровоточивость десен, боль при глотании (**лейкопения**)

Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10

- Если у Вас сухой кашель, одышка (нехватка воздуха), прогрессирующая до одышки в покое, боль в груди, повысилась температура тела (**интерстициальный пневмонит/альвеолит**, в том числе со смертельным исходом, вне зависимости от дозы и длительности лечения метотрексатом)
- Если Вы обнаружили у себя кровотечения и ощущаете усталость (**миелосупрессия**)
- Если у Вас повысилась температура до 39–40 °С, ощущаете резкую слабость, потливость, обнаружили язвы на слизистой оболочке рта и глотки, появилась кровоточивость десен, носовые кровотечения, гематомы (синяки), если Вы или люди в Вашем окружении заметили бледность лица (**агранулоцитоз**)

Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100

- **Оппортунистические инфекции** (в том числе со смертельным исходом) – это большая группа инфекционных заболеваний, которые развиваются у людей с различными типами иммунодефицитов (ослабление иммунитета) и нехарактерны для людей с нормальным иммунитетом
- Если Вы ощущаете слабость, повышенную утомляемость, обнаружили повышение температуры тела, потерю веса, увеличение лимфатических узлов (**злокачественная лимфома**)
- Если Вы обнаружили у себя зудящую сыпь, отек горла или языка, чувствуете одышку (нехватка воздуха), у Вас появилась рвота, головокружение и низкое кровяное давление. Эти симптомы обычно проявляются от нескольких минут до нескольких часов (**аллергические реакции вплоть до анафилактического шока**)
- Если Вы ощущаете внезапно возникающие произвольные сокращения, охватывающие отдельные группы мышц или все тело (**судороги**)
- Если после применения препарата Вы заметили какие-либо высыпания на коже по всему телу и слизистых оболочках, болезненность, отечность и сильный зуд (**злокачественная экссудативная эритема - синдром Стивенса-Джонсона**)
- Если у Вас тяжелое заболевание аллергической природы, характеризующееся острым нарушением общего состояния, воспалительными поражениями кожи с

образованием на ней заполненных жидкостью пузырей (токсический эпидермальный некролиз - синдром Лайелла)

- Если Вы обнаружили повышение температуры тела, покраснение кожи лица, ощущаете головную боль, ломоту в суставах (**признаки лихорадки**)
- Если Вы ощущаете сильную головную боль, тошноту, обнаружили у себя зрительные нарушения, у Вас произошла рвота (**энцефалопатия**)/ ощущаете рассеянность, неловкость и апатичность (**лейкоэнцефалопатия**, в том числе летальные случаи)

Редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000

- Если у Вас резко повысилась температура тела более 38 °С, снизилось артериальное давление, если в Вашем окружении близкие люди заметят нарушение или потерю Вашего сознания (**сепсис**)
- Если у Вас затрудненное дыхание, вплоть до полного отключения способности дышать, охриплость голоса, головокружение, тошнота, рвота, нарушено равновесие и походка (**паралич дыхания**)

Частота неизвестна – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно

- Если Вы чувствуете стремительное ухудшение состояния, обнаружили понижение температуры тела, ухудшение реакции на раздражители, учащенное сердцебиение, одышку (**септический шок, включая летальные исходы**)

Другие возможные нежелательные реакции перечислены ниже. Если эти нежелательные реакции будут протекать в тяжелой форме, обратитесь к Вашему лечащему врачу.

Очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10

- Кровоточивость десен, спонтанное образование синяков (тромбоцитопения)
- Головная боль
- Головокружение (вертиго)
- Кашель
- Потеря аппетита
- Боль в животе
- Тошнота
- Зуд, жжение и сухость во рту, а также боль при приеме пищи (язвенный стоматит, особенно в первые 24–48 часов после применения метотрексата)
- Боли в животе, чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, вздутие живота (диспепсия)
- Повышение активности ферментов (веществ, необходимых для биохимических процессов в организме): «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы
- Повышение концентрации билирубина (один из главных компонентов желчи) в плазме крови
- Облысение (алопеция)

- Снижение клиренса креатинина
- Повышенная утомляемость
- Недомогание

Часто - могут возникать не более чем у 1 человека из 10

- Острое начало, общее недомогание, лихорадка, небольшой зуд, чувство покалывания, резко выраженные жгучие боли в месте будущих высыпаний (опоясывающий герпес)
- Головокружение, усталость, слабость, шум в ушах, одышка при подъеме по лестнице, снижение работоспособности. Также наблюдаются снижение аппетита, бледность кожи (анемия)
- Недостаток клеток крови (панцитопения)
- Сонливость
- Один из видов расстройства чувствительности, характеризующийся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек (парестезия)
- Раздражение и боль в глазу при перемещении взгляда вниз или вверх, а также покраснение (конъюнктивит)
- Лихорадка, апатия, ухудшение аппетита (экзантема)
- Интенсивное покраснение кожи, обусловленное расширением сосудов (эритема)
- Зуд кожных покровов
- Розовая или красная кожная сыпь с пузырьками, чешуйчатыми бляшками на участках, непосредственно подверженных воздействию солнца (фоточувствительность)
- Образование язв на коже

Нечасто - могут возникать не более чем у 1 человека из 100

- Психическое расстройство, проявляющееся устойчивым снижением настроения, двигательной заторможенностью и нарушением мышления (депрессия)
- Угнетение иммунитета по той или иной причине (иммуносупрессия)
- Жажда, сухость во рту, частое мочеиспускание с выделением большого объема мочи в каждой порции, ночное мочеиспускание, постоянное ощущение голода (сахарный диабет)
- Развитие нарушения памяти, речи, снижение умственной активности, сложность в распознавании предметов, явлений (гемипарез)
- Неспособность ориентироваться в местности, времени, отсутствие воспоминаний о текущих или прошедших обстоятельствах жизни, снижение внимания (спутанность сознания)
- Развитие пузырьков, заполненных жидкостью и/или отеков на коже (крапивница)
- Сыпь на коже, увеличение температуры тела, потеря аппетита, похудение, бледность (васкулит)
- Поражение сосудов при различных аллергических реакциях (аллергический васкулит)
- Химическое повреждение печени (гепатотоксичность)
- Развитие стеатоза (накопление жира в печеночных клетках)
- Постоянные синяки на теле и кровотечения, усталость, спутанность сознания и

- слабость, плохой аппетит, тошнота и похудание, отек живота (фиброз печени)
- Слабость, истощение, тошнота, снижение аппетита, утомляемость и раздражительность (цирроз печени)
 - Отеки, особенно ног или рук; признаки желтухи, включая желтую кожу или глаза; чувства слабости или истощения; учащенное сердцебиение; рвота, диарея и тошнота; изменения аппетита; истончение волос; сухая и зудящая кожа (гипоальбуминемия)
 - Зудящие высыпания (герпетиформные высыпания) на коже
 - Усиление изменения цвета кожных покровов различной интенсивности (пигментации кожи)
 - Множественные узелки под кожей (нодулез)
 - Замедление заживления ран
 - Болезненные разрушения (эрозии) псориатической бляшки (образование красных, чрезмерно сухих, приподнятых над поверхностью кожи пятен)
 - Боль в суставах (артралгия)
 - Боль в мышцах (миалгия)
 - Снижение прочности костей и повышение риска переломов (остеопороз)
 - Тяжелое нарушение работы почек (нефропатия)
 - Уменьшение количества выделяемой мочи, расстройство мочеиспускания, отеки (почечная недостаточность)
 - Воспаление мочевого пузыря (цистит) с образованием язв на слизистой оболочке мочевого пузыря (и возможной гематурией - наличие крови в моче)
 - Нарушение мочеиспускания
 - Расстройства мочеиспускания (дизурия)
 - Уменьшение количества выделяемой мочи, расстройство мочеиспускания (олигурия)
 - Боль, появление в моче крови или гноя, снижение или полное прекращение отхождения мочи (анурия)
 - Аномалии развития плода
 - Неприятные ощущения, сопровождающиеся зудом, болью и обильными выделениями из влагалища (вагинит) и образование язв на слизистой оболочке влагалища
 - Одышка и сухой кашель при физической нагрузке, непрекращающейся болью в области грудной клетки, быстрой утомляемостью на фоне затрудненного дыхания, похудением без изменения диеты (фиброз легких)
 - Выпот в плевральную полость - это накопление жидкости в плевральной полости
 - Появление язв на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта
 - Кровотечение из желудочно-кишечного тракта
 - Сильная боль в верхней части живота, в левом подреберье, потеря аппетита, сухость во рту, снижение массы тела (панкреатит)

Редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000

- Бледность, слабость, тахикардия, снижение артериального давления (мегалобластная анемия)

- Временное (транзиторное) нарушение когнитивных функций (снижение памяти, умственной работоспособности)
- Нестабильное эмоциональное состояние (эмоциональная лабильность)
- Снижение силы мышц (парез)
- Нарушения речи, включая дизартрию (нарушение произносительной стороны речи) и афазию (отсутствие или расстройство уже сформировавшейся речи)
- Потеря чувствительности конечностей и кожи рук, ног, спины, шеи; онемение, подергивание и спазмы мышц спины и грудины, боль в шее (миелопатия) - при интратекальном введении
- Нарушения зрения (частично тяжелые)
- Внезапная нечеткость или потеря зрения в одном глазу (выраженный тромбоз вен сетчатки)
- Снижение артериального давления
- Боль, покраснение, местное повышение температуры кожных покровов (тромбоэмболические осложнения, включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен)
- Общее недомогание, лихорадка, боли в мышцах, рвота, диарея, тупые боли в правом подреберье, увеличение печени (острый гепатит)
- Угри (акне)
- Крошечные, круглые пятна, которые появляются на коже, слизистой (петехии)
- Кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку (экхимозы)
- Общее недомогание, повышение температуры, головная боль, боль в мышцах (мультиформная эритема)
- Появление на коже узелков
- Изменение цвета ногтей от белого и светло-желтого, оранжевого, коричневого до красного, синего, зеленого и черного (пигментация ногтей)
- Безболезненное отслоение ногтя от ногтевого ложа, обычно начинающееся с кончика и/или с боков (онихолиз)
- Увеличение размеров ревматоидных узелков – это комок ткани или область припухлости, которые появляются на внешней стороне кожи, обычно вокруг локтевого сустава (кончик локтя) или костяшек пальцев
- Перелом, вызванный разрушением кости из-за повторяющейся нагрузки (стрессовый перелом)
- Зуд во время мочеиспускания, боль в области поясницы, увеличение веса (гиперурикемия)
- Повышение концентрации мочевины в плазме крови
- Повышение концентрации креатинина в плазме крови
- Повышенное содержание в крови азотистых продуктов обмена, выводимых почками (азотемия)
- Диарея, вздутие живота, урчание, боли в области пупка, нарушение общего самочувствия (энтерит)
- Отечность и покраснение десен, кровоточивость при еде (гингивит)
- Черный кал (мелена - признак пищеводного, желудочного и кишечного кровотечения)

- Диарея, боль в животе, недостаток в организме одного или нескольких витаминов, похудание, вследствие нарушения всасывания питательных веществ в тонком кишечнике (синдром мальабсорбции)
- Преждевременное прерывание беременности
- Преходящие нарушения менструального цикла
- Сокращение количества сперматозоидов (преходящая олигоспермия)
- Слабость и повышенная утомляемость, снижение аппетита, боли в суставах, мышцах, правом подреберье (острый гепатит)
- Чувство першения в глотке, незначительная боль при глотании (фарингит)
- Падение артериального давления, частота сердечных сокращений может достигать более 100 уд. в минуту; внезапные сильные боли за грудиной различного характера, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов (тромбоэмболия легочной артерии)
- Частые пробуждения, ощущения удушья и нехватки воздуха при внезапном пробуждении (апноэ)
- Носовое кровотечение

Очень редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000

- Общее недомогание, лихорадка, боли в мышцах, рвота, диарея, тупые боли в правом подреберье, увеличение печени, темная окраска мочи (гепатит, вызванный вирусом простого герпеса)
- Кашель, затрудненное дыхание, боль в груди, лихорадка (криптококкоз)
- Приступы кашля, одышка, боль в грудной клетке, повышение температуры, понижение массы тела, снижение аппетита (гистоплазмоз)
- Повышенная утомляемость, боль в горле, сухой кашель, боль в животе (цитомегаловирусные инфекции, включая пневмонию)
- Диссеминированный простой герпес – это заболевание с характерным высыпанием пузырьков на коже и слизистых оболочках
- Общее недомогание, усиление потоотделения в ночные часы, спустя некоторое время появляется непостоянное повышение температуры; кашель вначале сухой, затем появляется мокрота с прожилками крови (нокардиоз)
- Лихорадка, непродуктивный кашель (в связи с высокой вязкостью мокроты), одышка (особенно при физической нагрузке), снижение массы тела, ночная потливость (пневмоцистная пневмония)
- Синдром лизиса опухоли – это группа метаболических нарушений, которые могут возникнуть как осложнение лечения рака
- Общая слабость, утомляемость, бледность кожи, шум в ушах, головокружение, покалывание в груди, одышка при нагрузке (апластическая анемия)
- Ночная потливость, потеря веса, сопутствующее длительное повышение температуры тела (лимфаденопатия, частично обратимая)
- Потеря аппетита и веса, затрудненное глотание, боль и дискомфорт в грудной клетке (лимфопролиферативные заболевания, частично обратимые)
- Упорный сухой кашель в ночные и предутренние часы, свистящее дыхание, экспираторная одышка, наподобие бронхиальной астмы (эозинофилия)

- Боль в суставах, воспаление слизистой оболочки рта, боль в животе, повышение температуры тела, слабость, неврологические нарушения, рвота, тошнота (нейтропения)
- Тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга
- Лихорадка, озноб, головная боль, нарушение сна, отсутствие аппетита, снижение работоспособности, кашель, насморк, одышка (гипогаμμαглобулинемия)
- Слабость мышц (миастения)
- Боль в конечностях
- Извращение вкуса (металлический привкус во рту)
- Лихорадка, головная боль, боль при движении глазных яблок, светобоязнь, анорексия, тошнота и рвота, мышечные боли (острый асептический менингит с явлениями менингизма (паралич, рвота))
- Снижение обоняния, провисание бровей и сложность закрытия глаз и рта на пораженной стороне лица (синдромы поражения черепных нервов)
- Проблемы с наступлением сна, частое просыпание от малейших раздражителей, сонливость в дневное время, сильная утомляемость (бессонница)
- Отечность в области глаза, повышенная температура тела, бледный оттенок кожи (периорбитальный отек)
- Зуд краев век, ощущение утолщения век, отечность и покраснение краев век, быстрая утомляемость глаз, высокая чувствительность к ветру, пыли и яркому свету (блефарит)
- Зуд, покраснение, раздражение глаз, насморк, чихание, боль, покраснение и отек во внутренних уголках глаз, головная боль, лихорадка, высыпания на коже (слезотечение)
- Солнечный свет либо яркое искусственное освещение вызывают дискомфортные ощущения в глазах (светобоязнь)
- Внезапно возникающая кратковременная потеря зрения, которая развивается из-за травмы или прогрессирующего местного снижения кровоснабжения (преходящая слепота)
- Потеря зрения
- Сердечные боли, чувством стеснения в грудной клетке, одышка (перикардит)
- Выпот в полость перикарда – это накопление жидкости в перикардальной полости (включая тампонаду сердца)
- Сильные боли в животе, желтуха, снижение массы тела, кожный зуд (острая дистрофия печени, в т.ч. на фоне острого герпетического гепатита)
- Желтушность кожи и склер (белок глаза); боль и тяжесть в правом подреберье; тошнота, рвота; повышенная кровоточивость; слабость; отеки; чрезмерная сонливость, дезориентация (печеночная недостаточность)
- Боль в правом подреберье, желтуха, тошнота и рвота (некроз печени)
- Болевые проявления в месте образования уплотнений, появление гнойного стержня в центре конусообразного возвышения, отечность в зоне образований (фурункулез)
- Стойкое расширение мелких сосудов кожи (телеангиоэктазия)
- Отек, локальное повышение температуры и болезненность по краю ногтя (острый паронихий)

- Гнойное воспаление потовых желез (гидраденит)
- Увеличение температуры тела, боль в спине, нижней части живота или промежности, появление неприятного запаха у мочи, затрудненное или слишком частое мочеиспускание (гематурия)
- Увеличение концентрации в моче белка (протеинурия)
- Гибель плода
- Нарушения процесса развития женской половой клетки – яйцеклетки (овогенеза) / созревания мужских половых клеток (сперматогенеза)
- Импотенция
- Бесплодие
- Потеря либидо
- Сокращение количества сперматозоидов (преходящая олигоспермия)
- Патологические влагалищные выделения
- Нарушения менструального цикла
- Увеличение одной или обеих грудных желез у мужчин, связанное с разрастанием тканей грудных желез и локальным отложением жировой ткани (гинекомастия)
- Кровавая рвота (гематемезис)
- Хроническая интерстициальная легочная болезнь, реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождающиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах), острый отек легких

Частота неизвестна – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно

- Незаживающие язвы, «бородавки» и пятна темного цвета, бугорки, узелки, бляшки, вначале не вызывающие дискомфорта, но по мере развития болезни появляется боль, зуд, возникают мокнущие язвы (рак кожи)
- Повышение давления в спинномозговом канале (после интратекального введения), развитие грыжи спинного мозга (после интратекального введения по поводу перивентрикулярной лимфомы)
- Слабость или онемение конечностей, потеря памяти, зрения и/или интеллекта, неконтролируемое навязчивое поведение, бред, головная боль (нейротоксичность)
- Повышенная утомляемость, слабость, нарушение сна, раздражительность, неустойчивость настроения (арахноидит)
- Снижение силы мышц ног, затруднения при ходьбе, частые падения (параплегия)
- Сонливость, нарушение ориентации в месте и времени (ступор)
- Незначительное снижение силы в конечностях, неточность движения, неловкость, нарушение равновесия в положении стоя и при ходьбе (атаксия)
- Утрата приобретенных знаний, навыков и снижение способности к обучению (деменция)
- Начальная стадия протекает бессимптомно и заболевание выявляется, как правило, во время аппаратного обследования, отличительный симптом - отек центральной части сетчатки (ретинопатия)

- Кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и характерные нарушения со стороны системы крови (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром))
- Покраснение, отеки, шелушение кожи, образование пузырьков, корок, зуд (дерматит)
- Онемение, отсутствие чувствительности, сначала бледность кожных покровов, затем цвет становится синим, темно-зеленым или черным (некроз кожи в месте введения)
- Развитие осложнений со стороны псориазических узелков (розово-красные узелки, возвышающиеся над поверхностью кожи) вследствие воздействия ультрафиолетового излучения
- Боль, ограничения в движении (остеонекроз)
- Отечность, покраснение слизистой оболочки, кровоточивость десен, снижение чувствительности (остеонекроз челюсти вследствие лимфопролиферативных расстройств)
- Боль в груди
- Нарушение функции органов и систем, спутанность сознания, изменение поведения, сильные головные боли, снижение уровня сознания, бледность (гипоксия)
- Одышка, кашель, кровохарканье, снижение артериального давления, синюшность кожных покровов, обмороки (легочное альвеолярное кровотечение)
- Ощущение холода, сопровождающееся мышечной дрожью (озноб)
- Повышение температуры до 38–39 °С; сухой, лающий кашель с обильной мокротой, одышка (пневмония)
- Реактивация вируса гепатита В
- Ухудшение течения гепатита С
- Резкая, постоянно усиливающаяся при перемене положения боль в животе, тошнота, рвота, быстрый подъем температуры вплоть до высоких цифр (неинфекционный перитонит)
- Острая боль, возникающая в верхней части брюшной полости, которая быстро распространяется на весь живот (перфорация кишечника)
- Болезненность языка, повышенное слюноотделение, отеки и покраснение, боль и жжение при приеме пищи, налет на языке (глоссит)
- Боль в животе, вздутие живота, болезненность в животе, обезвоживание (токсический мегаколон)
- Сухость и зуд во влагалище, недержание мочи (урогенитальная дисфункция)

Нежелательные реакции, возникающие при интратекальном введении метотрексата
Острый химический арахноидит (проявляется головной болью, болью в спине, онемением в области шеи, лихорадкой), 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, неточность движения, неловкость, утрату приобретенных знаний, навыков и снижению способности к обучению, судороги и отсутствие реакций. В случае прогрессирования указанные проявления токсичности могут привести к смерти пациента.

Совместное применение интратекального введения метотрексата и облучения головного мозга повышает риск развития лейкоэнцефалопатии.

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

Имеются сообщения о случаях с перивентрикулярной лимфомой ЦНС (центральная нервная система) – это онкологическое заболевание, при котором поражаются клетки иммунной системы, 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 (основные признаки: покраснение, жар, отек, боль), разрушение жировой ткани).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, выявленным на территории государства-члена Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Вы можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую держателю регистрационного удостоверения (ООО «ПРОМОМЕД РУС») по круглосуточной горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно).

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям напрямую (см. ниже).

Контакты:

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

Адрес в интернете: www.pharm.kg

5. Хранение препарата Метотрексат-Промомед

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на флаконе и пачке картонной после «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день указанного месяца.

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

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

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

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Метотрексат-Промомед содержит

Действующим веществом является метотрексат.

1 мл раствора содержит 10,967 мг метотрексата натрия 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.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: натрия хлорид, 1 М раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Препарат Метотрексат-Промомед содержит натрий (см. раздел 2).

Внешний вид препарата Метотрексат-Промомед и содержимое упаковки

Препарат Метотрексат-Промомед – это раствор для инъекций, внешне представляет собой прозрачную от желтого до оранжевого цвета жидкость.

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.

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 ячею упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

1 контурную ячею 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 ячею 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.

Держатель регистрационного удостоверения

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

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

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

Российская Федерация и Республика Армения:

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

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

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Евразийского Экономического Союза.

<http://eec.eaeunion.org/>

<----->

(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

Препарат Метотрексат-Промомед в лекарственной форме раствор для инъекций может вводиться внутримышечно, подкожно, внутривенно, внутриаартериально 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!

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).

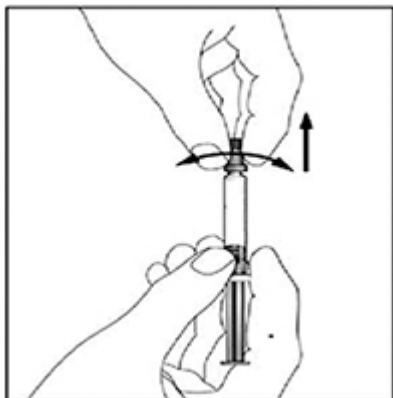


Рисунок 1.

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

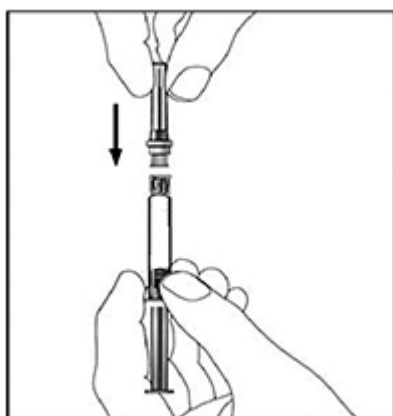


Рисунок 2.

6. Не меняя вертикального положения шприца, убедиться, что игла надежно закреплена на его кончике.
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.

Удаление остатков

Предварительно заполненный шприц предназначен **только для однократного применения**. Неиспользованный лекарственный препарат или остатки следует удалить в соответствии с местными правилами утилизации.