МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР006731/09 030220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Методжект

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛСР-006731/09

Торговое наименование: Методжект

Международное непатентованное или группировочное наименование: метотрексат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав

1 мл препарата содержит:

Активное вещество: метотрексат динатрия 10,96 мг (эквивалентно 10 мг метотрексата)

Приготовлено по прописи:

Метотрексат	10 мг
Натрия гидроксид	1,76 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антиметаболит.

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антагонист фолиевой кислоты, цитотоксический препарат - антиметаболит. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик одноуглеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), и таким образом ингибирует синтез ДНК.

Наряду с противоопухолевым обладает иммуносупрессивным действием.

Остается невыясненным, чем обусловлена эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и ревматоидного артрита (в том числе ювенильного хронического артрита) - его противовоспалительным или иммуносупрессивным

действием. Также не установлено в какой степени эффективность терапии обеспечивается вызванным метотрексатом увеличением экстрацеллюлярной концентрации аденозина в местах воспаления.

Фармакокинетика

Биодоступность при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении имеет близкие значения и составляет почти 100 %.

Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы.

После распределения в тканях высокие концентрации метотрексата в форме полиглутаматов обнаруживаются в печени, почках и особенно в селезенке, в которой метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

При применении в малых дозах проникает в спинномозговую жидкость в минимальном количестве.

Период полувыведения в терминальной фазе составляет в среднем 6-7 ч и характеризуется высокой вариабельностью (3-17 ч). Время полувыведения у пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита) может увеличиваться до величин в 4 раза превышающих средние значения.

Около 10 % введенной дозы метаболизируется в печени, основной метаболит – 7-гидроксиметотрексат, также обладающий фармакологической активностью.

Выводится преимущественно в неизмененном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Около 5-20 % метотрексата и 1-5 % 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью (с последующей значительной реабсорбцией в кишечнике).

Выведение препарата у пациентов с нарушением функции почек значительно замедлено.

Неизвестно, замедлено ли выведение метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению

- Ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- Полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме, не дающих адекватного ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- Тяжелые генерализованные формы псориаза и псориатического артрита у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата (см. раздел «Состав»);
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. также раздел «Способ применения и дозы»);
- Алкоголизм;
- Выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. также раздел «Способ применения и дозы»);
- Нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;
- Тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции;
- Выраженный иммунодефицит;
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами.

С осторожностью

Препарат Методжект следует применять с осторожностью:

- у пожилых пациентов;
- при ощущении недомогания, у ослабленных пациентов;
- у пациентов с заболеваниями почек и/или печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Методжект противопоказан во время беременности и в период кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»).

В случае, если женщина забеременела во время терапии метотрексатом или в течение 6 месяцев после его окончания, необходимо проведение медицинской консультации с оценкой риска возможного негативного воздействия лечения на плод, для подтверждения нормального развития плода должно быть проведено ультразвуковое исследование.

В исследованиях на животных метотрексат проявил репродуктивную токсичность, особенно в первом триместре беременности.

При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о

вызванных метотрексатом смерти плода, спонтанном прерывании беременности, врожденных пороках развития (в т.ч. черепно-лицевых, кардиоваскулярных, центральной нервной системы, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Предохранение от беременности

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Методжект и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его окончания.

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

Женщины детородного возраста должны быть проконсультированы относительно предохранения и планирования беременности. Поскольку метотрексат может проявлять генотоксическое действие, мужчинам следует воздерживаться от донорства спермы во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания.

Грудное вскармливание

Метотрексат выделяется с грудным молоком. Ввиду риска серьезных неблагоприятных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, препарат Методжект противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»), поэтому следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

Способ применения и дозы

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

Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для подкожного введения препарата Методжект! Для введения препарата внутримышечно и внутривенно необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Препарат Методжект не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

Препарат предназначен только для однократного введения.

Препарат Методжект применяют **один раз в неделю**. Пациент должен быть ясно проинформирован о том, что препарат следует вводить только один раз в неделю. Рекомендуется назначить для введения конкретный день недели.

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

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом:

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

Дети до 16 лет с полиартритной формой тяжелого ювенильного хронического артрита:

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м^2 поверхности тела **1 раз в неделю**. В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м^2 поверхности тела **1 раз в неделю**.

Пациенты с ювенильным ревматоидныи артритом должны наблюдаться ревматологом – специалистом по лечению детей и подростков.

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

Пациенты с псориазом и псориатическим артритом:

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

Рекомендуемая начальная доза - 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю** внутримышечно, внутривенно или подкожно. Дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь - подавлением функции костного мозга.
Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть постепенно снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

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

Пациенты с почечной недостаточностью:

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью:

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

Пожилые пациенты:

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

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

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

Длительность терапии

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

Примечания

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

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

Побочное действие

Наиболее серьезными побочными реакциями при применении метотрексата являются подавление функции костного мозга, легочная токсичность, гепатотоксичность, почечная токсичность, нейротоксичность, тромбоэмболические осложнения, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Наиболее часто (градация очень часто) наблюдаемыми побочными эффектами при применении метотрексата являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как стоматит, диспепсия, боль в животе, тошнота, потеря аппетита и изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина). Другими побочными эффектами, встречающимися при применении метотрексата (градация часто), являются лейкопения, анемия, тромбоцитопения, головная боль, чувство усталости, сонливость, пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией, язвы в полости рта, диарея, экзантема, эритема и кожный зуд.

Побочные реакции перечислены в соответствии со следующей градацией по частоте встречаемости: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, <1/10), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000), *частота неизвестна* (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Инфекции и паразитарные заболевания: *нечасто* – фарингит; *редко* – развитие инфекций (включая реактивацию хронических инфекций, находящихся в неактивной фазе), сепсис, конъюнктивит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): *очень редко* - сообщалось об отдельных случаях развития лимфом, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом.

Со стороны крови и лимфатической системы: *часто* - лейкопения, анемия, тромбоцитопения; *нечасто* – панцитопения; *очень редко* - агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, лимфопролиферативные заболевания (отдельные случаи развития лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения лечения метотрексатом); *частота неизвестна* - эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы: *редко* – аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *нечасто* - прогрессирование сахарного диабета.

Нарушения психики: *нечасто* – депрессия, спутанность сознания; *редко* – изменения настроения.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* - головная боль, чувство усталости, сонливость; *нечасто* - головокружение; *очень редко* - боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич; *частота неизвестна* – энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия.

Со стороны органа зрения: *редко* - нарушения зрения; *очень редко* – ухудшение зрения, ретинопатия.

Нарушения со стороны сердца: *редко* - перикардит, перикардиальный выпот, перикардиальная тампонада.

Нарушения со стороны сосудов: *редко* - снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *часто* - пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с

эозинофилией (симптомы потенциально тяжелого интерстициального пневмонита - сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка); *редко* - фиброз легких, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, дыхательная недостаточность и бронхиальная астма, плевральный выпот; *частота неизвестна* – носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* - стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в абдоминальной области; *часто* - язвы в полости рта, диарея; *нечасто* - язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и кровотечение желудочно-кишечного тракта, энтерит, рвота, панкреатит; *редко* – гингивит; *очень редко* - гематемезис, выраженное кровотечение, токсический мегаколон.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень часто* - изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина); *нечасто* - цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, снижение концентрации сывороточного альбумина; *редко* - острый гепатит; *очень редко* - печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *часто* - экзантема, эритема, кожный зуд; *нечасто* - фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узлов, кожные язвы, Herpes zoster, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница; *редко* - повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит; *очень редко* - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), увеличение пигментации ногтей, острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *нечасто* - артралгия, миалгия, остеопороз; *редко* – «стрессовый» перелом; *частота неизвестна* – остеонекроз челюсти (следствие лимфопролиферативных заболеваний).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: *нечасто* - воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания; *редко* – почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса; *частота неизвестна* - протеинурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: *нечасто* - воспаление и изъязвление влагалища; *очень редко* – утрата полового влечения, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушение менструального цикла, вагинальные выделения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *редко* - лихорадка, ухудшение заживления ран; *очень редко* - нарушения в месте введения при внутримышечном и

подкожном применении: повреждения кожных покровов и окружающих тканей (стерильный абсцесс, липодистрофия); *частота неизвестна* - астения.

Частота и степень тяжести побочных эффектов зависят от дозы и частоты применения метотрексата. Однако, поскольку тяжелые побочные эффекты могут возникать даже при применении метотрексата в низких дозах, необходимо регулярно с короткими интервалами проводить врачебное обследование пациентов.

При внутримышечном введении метотрексата возможно проявление местных реакций: чувство жжения, формирование стерильного абсцесса, разрушение жировой клетчатки в месте введения. При подкожном введении метотрексат отличается хорошей местной переносимостью: обычно при этом способе введения наблюдались только умеренные местные кожные реакции (такие как чувство жжения, эритема, отек, изменение цвета, зуд, сильный зуд, боль), выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Передозировка

Симптомы передозировки

Токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.

Лечение при передозировке

Для нейтрализации токсического действия метотрексата в случае передозировки в течение времени, не превышающего 1 часа (как можно скорее) после применения метотрексата, должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза препарата фолиниевой кислоты (например, кальция фолината), равная или превышающая дозу метотрексата. Далее по мере необходимости введение препаратов фолиниевой кислоты должно быть продолжено до достижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10^{-7} моль/л.

В случае значительной передозировки для предупреждения преципитации метотрексата (и/или его метаболитов) в почечных канальцах проводят гидратацию организма и подщелачивание мочи, что также ускоряет выведение метотрексата. Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Оксид азота: усиливает действие метотрексата в отношении фолатов, вызывая повышение токсичности, что может проявляться тяжелой непредсказуемой миелосупрессией и стоматитом. Этот эффект может быть нивелирован назначением препаратов фолиниевой кислоты (например, кальция фолината); тем не менее, совместного применения оксида азота с метотрексатом следует избегать.

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты: регулярное употребление алкоголя и сочетанное применение с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата (см. раздел «Особые указания»). За пациентами, применяющими совместно с метотрексатом другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематологической токсичности метотрексата. При комбинированном применении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

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

Антибактериальные препараты: такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин, цефалотин в отдельных случаях могут снижать выведение метотрексата почками, что приводит к увеличению его концентрации в плазме и, таким образом, к риску проявления гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Антибиотики, применяемые внутрь: при применении внутрь такие антибиотики как тетрациклины, хлорамфеникол, невсасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию метотрексата за счет угнетения кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

Лекарственные препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы: метотрексат связывается с белками плазмы, причем связанный метотрексат может замещаться другими препаратами, хорошо связывающимися с белками (такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфинекол, аминобензойная кислота, противовоспалительные препараты. Одновременное применение метотрексата с такими препаратами может привести к усилению токсичности метотрексата.

Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и другие нестероидные противовоспалительные препараты: пробенецид, слабые органические кислоты (такие как петлевые диуретики) и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и, соответственно, увеличивать его концентрацию в плазме, что может приводить к увеличению гематологической токсичности. Риск увеличения токсичности возникает при комбинации даже низких доз метотрексата и нестероидных противовоспалительных препаратов или салицилатов.

Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг: в случае применения препаратов, способных воздействовать на костный мозг (в т.ч. как побочное действие) (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного угнетения кроветворения.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов: одновременное назначение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма, сульфаметоксазола) может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при дефиците фолиевой кислоты.

Лекарственные препараты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты: витаминные препараты и другие препараты, содержащие фолиевую кислоту, фолиниевую кислоту или их производные, могут снижать эффективность метотрексата.

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

Сульфасалазин: комбинация метотрексата с сульфасалазином может повышать эффективность метотрексата и, как результат, усиливать побочные эффекты вследствие подавления синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином. Однако, такие побочные эффекты наблюдались лишь в отдельных редких случаях в ходе нескольких исследований.

Меркаптопурин: метотрексат повышает концентрацию меркаптопурина в плазме, поэтому при одновременном применении метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы последнего.

Ингибиторы протонного насоса: при одновременном применении ингибиторов протонного насоса (таких как омепразол, пантопразол) может изменяться выведение метотрексата. Одновременное применение метотрексата и омепразола приводило к замедлению выведения метотрексата.

Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата при одновременном применении метотрексата и пантопразола, что сопровождалось миалгией и тремором.

Теофиллин: метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. При совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови.

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

Фармацевтическая несовместимость

Совместимость с другими препаратами, применяемыми парентерально, не изучалась.

Не следует смешивать препарат Методжект с другими лекарственными средствами и растворителями.

Особые указания

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат следует применять не ежедневно, а **один раз в неделю**. Рекомендуется зафиксировать определенный день недели для еженедельного введения препарата.

Метотрексат цитотоксичен, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность.

За пациентами, проходящими терапию препаратом Методжект, следует осуществлять надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

Препарат Методжект должен назначаться только врачом-специалистом, имеющим достаточные знания и опыт проведения антиметаболической терапии.

Использование препарата Методжект у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности использования препарата у пациентов этой группы (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

Ввиду возможного развития тяжелых, или даже летальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью информированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом должен быть выполнен

развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При необходимости – диагностические мероприятия для оценки активности туберкулезной инфекции и вирусного гепатита.

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее – не реже одного раза в три месяца) необходимо проводить описываемые ниже исследования.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

1. Обследование слизистой полости рта и глотки для оценки состояния слизистой (выявления стоматита, фарингита).
2. Развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, в том числе при применении препарата в малых дозах. В любом случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациенты, одновременно применяющие препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей (форменных элементов) крови, включая число тромбоцитов.
3. Исследование функции печени: особое внимание должно быть уделено выявлению возможного токсического влияния на печень. Лечение не должно начинаться, или должно быть прервано при обнаружении в ходе проведения соответствующих обследований, или биопсии печени, нарушений функции печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе лечения. Обычно нарушения, развившиеся в процессе лечения, приходят в норму в течение двух недель после прерывания терапии метотрексатом, после чего, по усмотрению лечащего врача, лечение может быть возобновлено.

   При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует очевидной необходимости проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности.

Целесообразность проведения биопсии печени у пациентов с псориазом связана с решением вопроса об эффективности рутинных химических анализов показателей печени или исследования пропептида коллагена III типа для выявления и оценки гепатотоксичности.

Соответствующая оценка должна проводиться индивидуально для каждого случая с дифференциацией пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них факторов риска, таких как избыточное употребление алкоголя в анамнезе, устойчивое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственная предрасположенность к заболеваниям печени, сахарный диабет, ожирение, применение в анамнезе гепатотоксичных препаратов или химических веществ, длительное предшествующее применение метотрексата, либо применение метотрексата в кумулятивной дозе 1,5 г и более.

Контроль «печеночных» ферментов в сыворотке крови: у 13 - 20 % пациентов сообщалось о транзиторном 2-3-кратном превышении нормальных значений трансаминаз. В случае устойчивого повышения активности «печеночных» ферментов должен быть рассмотрен вопрос снижения дозы или прекращения лечения.

Ввиду возможного токсического воздействия препарата на печень пациентам во время лечения метотрексатом, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или, по крайней мере, существенно сократить употребление алкоголя (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты или препараты, проявляющие гематологическую токсичность (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать активность «печеночных» ферментов и показатели общего анализа крови с определением количества тромбоцитов.

4. Контроль функции почек: необходимо осуществлять контроль функции почек путем проведения функциональных тестов и анализа мочи (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

   Так как метотрексат выводится в основном почками, в случае почечной недостаточности следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме, что способно привести к проявлению серьезных нежелательных побочных эффектов.

   В случаях возможного снижения функции почек (например, у пожилых пациентов)

контрольные обследования следует проводить чаще. Также это относится к случаям одновременного назначения препаратов, влияющих на выведение метотрексата, препаратов, способных привести к поражению почек (например, НПВП), а также препаратов, способных влиять на систему кроветворения.

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы.

   Особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае необходимости должны быть проведены соответствующие тесты. Симптомы поражения органов дыхания, особенно сухой непродуктивный кашель, неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном заболевании и требуют прерывания лечения и немедленного тщательного обследования для постановки диагноза. Возможно развитие острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождаемого эозинофилией; сообщалось о связанных с ним летальных случаях. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия. Необходимо проведение рентгеновского обследования грудной клетки для исключения наличия инфильтратов или инфекции.

   В случае заболевания легких необходимы немедленная постановка диагноза и отмена лечения метотрексатом.

   Риск развития заболеваний органов дыхания, вызванных применением метотрексата, не зависит от применяемых доз препарата.

   Сообщалось о развитии у пациентов, проходивших лечение метотрексатом по ревматологическим и связанным с ними показаниям, легочного альвеолярного кровотечения. Это осложнение может быть также связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо проведение срочного обследования для подтверждения диагноза.

6. Метотрексат влияет на иммунную систему и, вследствие этого, может ухудшать реакцию на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов. Особенная осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (такими как Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. Необходим отказ от иммунизации живыми вакцинами.

При развитии диареи и язвенного стоматита (которые могут быть результатом токсического воздействия метотрексата) терапию метотрексатом необходимо прервать, так как в таких случаях возможны развитие геморрагического энтерита и смерть в результате перфорации кишечника.

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

Сообщалось о редких случаях развития острой мегалобластной панцитопении при совместном применении с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты (таких, как триметоприм/сульфаметоксазол).

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного облучения и УФ-облучения. У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания в результате УФ-облучения во время лечения метотрексатом (реакция фотосенсибилизации).

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов необходимо особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях - отменить лечение. Перед началом терапии метотрексатом следует дренировать выпот из плевральной полости или асцит.

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

У пациентов с псориазом метотрексат должен применяться только в случаях тяжелых, упорных, инвалидизирующих форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

Сообщалось о развитии энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших терапию метотрексатом; нельзя исключить возможность развития данных явлений у пациентов, проходящих лечение метотрексатом по неонкологическим показаниям.

Фертильность, влияние на репродуктивную функцию

Фертильность

Метотрексат способен вызывать ухудшение фертильной функции вследствие воздействия на сперматогенез и овогенез. Сообщалось о вызванных применением метотрексата олигоспермии, менструальной дисфункции и аменорее во время и в течение короткого

периода после прекращения терапии. В большинстве случаев данные эффекты обратимы после отмены терапии.

Тератогенность, влияние на репродуктивную функцию

Метотрексат эмбриотоксичен и может вызывать аборты и дефекты плода у людей. Поэтому пациенты женского рода детородного возраста должны быть надлежащим образом проинформированы о риске возможного влияния терапии метотрексатом на детородную функцию, потери беременности и пороков развития плода (см. также раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Перед назначением препарата женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания (см. также раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Препарат содержит менее 1 мМоль (23 мг) натрия в одной дозе, т.е. практически свободен от натрия, что важно для пациентов, находящихся на натриевой диете.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Метотрексат способен оказывать влияние на центральную нервную систему (вызывая такие симптомы как ощущение усталости, сонливость, головокружение) и, таким образом, отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и использовать механизмы.

При возникновении вышеперечисленных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 10 мг/мл.

По 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 15 мг/1,5 мл, 20 мг/2 мл или 25 мг/2,5 мл в градуированном шприце из нейтрального бесцветного стекла (тип I Е.Ф.), закрытом резиновой пробкой, с полимерной насадкой на фланец, в блистере ПВХ/бумага.

Игла для инъекций в блистере ПЭ/бумага.

Один наполненный шприц с препаратом и одна игла в блистере вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Ам Фармапарк 06861 Дессау-Росслау, Германия (Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Владелец регистрационного удостоверения / организация, принимающая претензии потребителя

Владелец регистрационного удостоверения

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «КорФарма»

121087 Москва, ул. Барклая, д. 6, стр.5, оф. 417

Тел: (495)-971-32-91

Представитель производителя А.В. Бойченко