

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

Метортрит, 10 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

Каждый мл препарата содержит 10 мг метотрексата (в виде динатрия).

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

Каждый преднаполненный шприц объемом 1,0 мл содержит 10 мг метотрексата.

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

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

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

Каждый преднаполненный шприц объемом 2,0 мл содержит 20 мг метотрексата.

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

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

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

Каждый преднаполненный шприц объемом 3,0 мл содержит 30 мг метотрексата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Метортрит 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.

Режим дозирования

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю** внутримышечно, внутривенно или подкожно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости метотрексата пациентом, доза метотрексата может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Как правило, максимальная доза при лечении ревматоидного артрита не должна превышать 25 мг в неделю. При этом, 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.

Пациенты с псориазом и псориатическим артритом

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

Рекомендуемая начальная доза – 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю** внутримышечно, внутривенно или подкожно. Затем дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза, как правило, 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 дозу следует постепенно снизить до наименьшей эффективной поддерживающей дозы.

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

Длительность терапии

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

Примечания

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Препарат Метортрит 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 (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Метортрит должен применяться с осторожностью. В зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать дозу в соответствии со следующей таблицей:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза препарата (% от обычной дозы)
>60	100%

30–59	50%
<30	Применение препарата Метортрит противопоказано

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно связанными с приемом алкоголя, препарат Метортрит, в случае целесообразности его использования, следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан. Пациенты с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита)

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

Дети

Дети до 16 лет с полиартритной формой тяжёлого ювенильного идиопатического артрита:

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

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

Использование препарата Метортрит у детей до 3-х лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности использования метотрексата у пациентов этой группы.

Способ применения

Препарат Метортрит 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 Метортрит!** Для введения препарата внутримышечно или внутривенно необходимо использовать иглы, подходящие для этих путей введения!

Препарат Метортрит не следует смешивать с другими лекарственными препаратами (см. раздел 6.2).

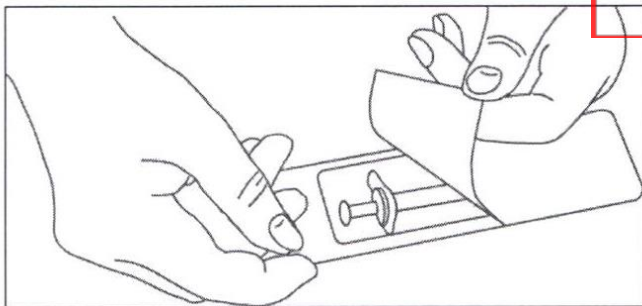
Шприц с препаратом Метортрит предназначен только для однократного применения.

Методика введения препарата

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

Шприц с препаратом Метортрит

1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата Метортрит, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую блистер с предварительно наполненным шприцом с препаратом и упаковку с иглой.
2. Откройте блистер, содержащий шприц с препаратом, удерживая пластиковую часть блистера одной рукой и отделяя покрытие другой рукой.



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

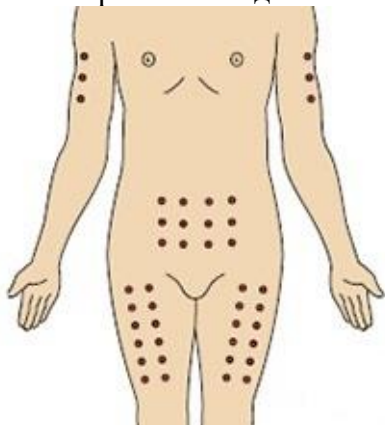
Через прозрачную стенку шприца может быть виден маленький пузырек воздуха в растворе препарата; этот пузырек не влияет на вводимую дозу препарата и не оказывает негативного влияния на пациента.

Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.

На фланец корпуса шприца прикреплена специальная полимерная цветная насадка («крылышки»), повышающая удобство удерживания шприца пальцами и облегчающая проведение инъекции. Не следует снимать эти «крылышки» с шприца.

3. Откройте упаковку с иглой. Не снимая пластиковый защитный колпачок, присоедините иглу к шприцу и закрепите поворотным движением.

4. Выберите место для инъекции:



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

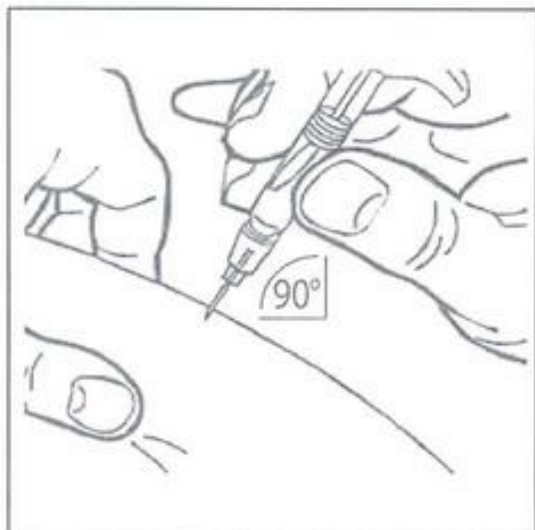
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена. Если Вам кто-нибудь поможет, то инъекцию возможно сделать в предплечье.

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

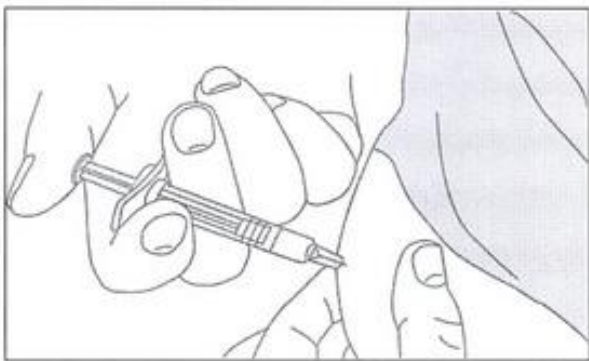
5. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном, смоченным 70% раствором этанола. Подождите 30 секунд перед проведением инъекции.

6. Снимите защитный колпачок с иглы. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы.

7. Сформируйте складку кожи большим и указательным пальцем. Удерживайте складку кожи пальцами в течение всей процедуры инъекции. Полностью введите иглу под кожу под углом в 90°. Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа, но не стоя.



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



9. Аккуратно приложите к месту инъекции стерильную марлевую повязку или стерильный тампон. Не трите при этом место инъекции, так как это может вызвать раздражение. Наложите лейкопластырь, если это необходимо.

10. Поместите использованный шприц и снятый ранее защитный колпачок в контейнер для отходов, сделанный из пластика или стекла, с крышкой. Утилизируйте использованные материалы, следя за тем, чтобы исключить случайный контакт с ними детей и других лиц.

Во время курса терапии не следует делать инъекции в одно и то же место. Пожалуйста, меняйте место инъекций для каждой последующей инъекции (каждую неделю).

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к метотрексату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелая печеночная недостаточность (см. также раздел 4.2).

Алкоголизм.

Выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. также раздел 4.2).

Нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия.

Тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция.

Выраженный иммунодефицит.

Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Одновременная вакцинация живыми вакцинами.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Метортрит следует применять с осторожностью:

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

Особые указания

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат Метортрит должен применяться 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 (см. раздел 6.6).

За пациентами, проходящими терапию препаратом Метортрит, должно осуществляться надлежащее наблюдение для того, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

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

Ввиду возможного развития тяжелых или даже летальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью проинформированы 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 одного 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 числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинформированы лечащим врачом о необходимости 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 пациентам с псориазом зависит от решения 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, воздействие в анамнезе гепатотоксичных препаратов или химических веществ, 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 4.5).

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты или препараты, проявляющие гематологическую токсичность (в т.ч. 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 4.2 и 4.3).

Так как метотрексат выводится в основном почками, в случае недостаточности функции почек следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме, что может 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), или 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), а также 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 появления симптомов заболевания легких необходимы быстрая постановка диагноза и отмена лечения метотрексатом.

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

Сообщалось о развитии легочного альвеолярного кровотечения у пациентов, проходивших лечение метотрексатом по ревматологическим и связанным с ними показаниям. Это осложнение также может быть 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 ответ 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 проявлении 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 плеврального выпота, асцита) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов требуется проведение особо тщательного контроля токсичности, снижение дозы препарата, а в некоторых случаях – отмена лечения метотрексатом. Перед началом терапии препаратом Метортрит следует дренировать выпот из плевральной полости или асцит.

Витаминные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиниевую кислоту или их производные, могут снизить 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.

Вспомогательные вещества

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

Дети

Применение препарата Метортрит у детей до 3-х лет не рекомендовано ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности использования препарата у пациентов этой группы (см. раздел 4.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оксид азота

Использование оксида азота усиливает действие метотрексата в отношении фолатов, что приводит к повышению токсичности и проявляется такими явлениями, как тяжелая непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Данный эффект может быть нивелирован путем назначения препаратов фолиевой кислоты (например, кальция фолината). Тем не менее, следует избегать совместного применения метотрексата и оксида азота.

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности препарата (см. раздел 4.4).

За пациентами, применяющими совместно с метотрексатом другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение. Это также касается случаев совместного применения препаратов, угнетающих кроветворение (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематологической токсичности метотрексата.

При одновременном применении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

Ретиноиды

При комбинированной терапии метотрексатом и ретиноидами (такими как ацитретин, этретинат) возрастает 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, не всасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию метотрексата за счет угнетения кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

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, хлорамфеникол,

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 препараты, 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) с метотрексатом 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, связанные с подавлением 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) с метотрексатом, 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 сочетанном применении метотрексата и пантопразола, что сопровождалось миалгией и тремором.

Теofilлин

Метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. При совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию теофиллина в плазме.

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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции в течение всего периода лечения препаратом Метортрит и в течение как минимум 6 месяцев после его окончания. Женщины детородного возраста должны быть проконсультированы относительно методов контрацепции и планирования беременности.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое действие, мужчинам следует воздерживаться от донорства спермы во время терапии метотрексатом и в течение 6 месяцев после её окончания.

Метотрексат эмбриотоксичен и может вызывать аборты и пороки развития плода у людей. В связи с этим пациентки детородного возраста должны быть должным образом проинформированы о риске возможного влияния терапии метотрексатом на репродуктивную функцию, потери беременности и пороков развития плода. Перед началом терапии препаратом Метортрит у женщин детородного возраста должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных. Данный тест следует проводить в случае необходимости в течение всего периода лечения метотрексатом (после каждого незащищённого контакта).

Беременность

Препарат Метортрит противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

В случае наступления беременности во время лечения метотрексатом или в течение шести месяцев после его окончания, необходимо проведение медицинской консультации с оценкой риска возможного неблагоприятного воздействия лечения на плод; для подтверждения нормального развития плода должно быть проведено соответствующее инструментальное (ультразвуковое) исследование.

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность метотрексата, особенно в первом триместре беременности. При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о вызванных метотрексатом смерти плода, спонтанном прерывании беременности, врождённых пороках развития (в т.ч. черепно-лицевых, кардиоваскулярных, центральной нервной системы, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Лактация

Метотрексат выделяется с грудным молоком. Ввиду риска серьезных неблагоприятных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, препарат Метортрит противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3), поэтому следует

прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

Фертильность

Метотрексат способен вызывать ухудшение фертильной функции вследствие воздействия на сперматогенез и овогенез. Сообщалось о вызванных применением метотрексата у людей олигоспермии, менструальной дисфункции и аменорее, проявлявшихся во время терапии и в течение непродолжительного времени после ее окончания. В большинстве случаев эти эффекты обратимы после прекращения терапии.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 частыми побочными реакциями при применении метотрексата (градация «очень часто») являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диспепсия, боль в животе, тошнота, потеря аппетита и изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и концентрации билирубина). Другими побочными реакциями, 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 ротовой полости, диарея, экзантема, эритема и прурит (кожный зуд).

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные реакции перечислены в соответствии со следующей градацией по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	нечасто	фарингит
	редко	развитие инфекций (включая реактивацию хронических инфекций, находящихся в неактивной фазе), сепсис, конъюнктивит
Доброкачественные,	очень редко	сообщалось об единичных случаях

злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		развития лимфом, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	лейкопения, анемия, тромбоцитопения
	нечасто	панцитопения
	очень редко	агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, лимфопролиферативные нарушения (единичные случаи развития лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регистрировали после прекращения терапии метотрексатом)
	частота неизвестна	эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	аллергические реакции, анафилактический шок; гипогаммаглобулинемия
Нарушения со стороны метаболизма и питания	нечасто	прогрессирование сахарного диабета
Психические нарушения	нечасто	депрессия, спутанность сознания
	редко	изменение 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
Нарушения со стороны органа зрения	редко	нарушения зрения
	очень редко	ухудшение зрения, ретинопатия
Нарушения со стороны сердца	редко	перикардит, перикардальный выпот, перикардальная тампонада
Нарушения со стороны сосудов	редко	снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	пневмония, интерстициальный пневмонит/альвеолит, часто в сочетании с эозинофилией (симптомы потенциального серьезного интерстициального пневмонита: сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка)
	редко	фиброз легких, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> , затрудненное дыхание и бронхиальная астма, плевральный выпот

	частота неизвестна	носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в животе
	часто	язвы в полости рта, диарея
	нечасто	язвенные поражения 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 АЛТ, 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, <i>Herpes zoster</i> , васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница
	редко	повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит
	очень редко	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), усиление пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиоэктазия
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	артралгия, миалгия, остеопороз
	редко	«стрессовый» перелом
	частота неизвестна	остеонекроз челюсти (следствие лимфопролиферативных заболеваний)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушения функции почек, нарушение мочеиспускания
	редко	почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса
	частота неизвестна	протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы	нечасто	воспаление и изъязвление влагалища
	очень редко	утрата полового влечения,

и молочных желез		импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушение менструального цикла, вагинальные выделения
Общие нарушения и реакции 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

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота и тяжесть 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 применении метотрексат показывает хорошую локальную переносимость: обычно при таком способе введения наблюдались лишь умеренные кожные реакции (такие как ощущение жжения, эритема, отек, изменение цвета тканей, зуд, сильный зуд, боль), выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

Республика Беларусь

Унитарное Предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: repl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz.

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: + 996 312 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg.

4.9. Передозировка

Симптомы

Токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.

Лечение

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 перитонеальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты, антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA01

Механизм действия

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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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 которых метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

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

Биотрансформация

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

Элиминация

Период полувыведения составляет в среднем 6–7 ч и характеризуется высокой вариабельностью (3–17 ч). Время полувыведения у пациентов с дополнительным объемом распределения (при наличии плеврального выпота и/или асцита) может увеличиваться до величин в 4 раза превышающих среднее значение.

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

Около 5–20% метотрексата и 1–5% 7-гидрометотрексата 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

2 М раствор натрия гидроксида

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Совместимость с другими препаратами, применяемыми парентерально, не изучалась. Метортрит не следует смешивать с другими лекарственными препаратами и растворителями.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Препарат следует использовать сразу после открытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.
Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3,0 мл или 2,75 мл или 2,5 мл или 2,25 мл препарата в шприц объемом 3,0 мл или по 2,0 мл или 1,75 мл или 1,5 мл или 1,25 мл препарата в шприц объемом 2,25 мл или по 1,0 мл или 0,75 мл препарата в шприц объемом 1,0 мл, из бесцветного стекла I типа, оснащенный поршнем, штоком поршня и фланцем для управления (преднаполненный шприц). На каждый преднаполненный шприц наклеивают градуированную этикетку.

По 1 преднаполненному шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ, запечатанную немаркированной прозрачной фольгой из ПЭТ/ПЭ.

По 1 игле для подкожного введения в блистере.

По 1 контурной ячейковой упаковке с преднаполненным шприцем и по 1 блистеру с иглой для подкожного введения вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

Следует избегать контакта препарата с кожными покровами и слизистыми оболочками за исключением момента проведения инъекции. В случае контакта с препаратом соответствующие участки кожи и слизистых должны быть немедленно промыты большим количеством воды, участки кожи после этого – водой с мылом.

При случайном пролипании препарата необходимо собрать пролившийся раствор одноразовой впитывающей салфеткой, затем обработать контактировавшую с ним поверхность моющим средством и протереть одноразовой влажной салфеткой, после чего следует тщательно вымыть руки с мылом.

Неиспользованный препарат и использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с правилами обращения с цитотоксическими препаратами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Румыния

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 075100, ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, уезд Ильфов

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ромфарма»

Адрес: 121596, г. Москва, ул. Горбунова д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком. 20-20А.

Телефон/факс: (495) 787-78-44

Адрес электронной почты: info@rompharm.ru.

Республика Беларусь

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (495) 799-21-86

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru.

Республика Казахстан, Кыргызская Республика

Представительство К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 050013, г. Алматы, Бульвар Бухар Жырау, д. 33, БЦ «Женіс», офис 41

Телефон: 8 (727) 247-07-85

Факс: 8 (727) 376-35-88

Адрес электронной почты: amangul-62@mail.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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