

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Методжект
(Metoject)

Регистрационный номер: ЛСР-006731/09 от 21.08.2009

Торговое название препарата: Методжект

Международное непатентованное название: метотрексат (methotrexate)

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав

1 мл препарата содержит:

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

Приготовлено по рецепту:

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, относится к группе иммунодепрессантов. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных).

Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Особо чувствительны к действию метотрексата быстропролиферирующие клетки: клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эпителиальные клетки слизистых оболочек.

Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным 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 объясняется вызванным метотрексатом увеличением экстрацеллюлярной концентрации аденозина в местах воспаления.

При псориазе значительно ускоряется образование эпителиальных клеток кожи по сравнению с нормой. Применение метотрексата позволяет замедлить образование эпителиальных клеток кожи, что обосновывает применение препарата при лечении псориаза.

Фармакокинетика

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 лишь в минимальных количествах.

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

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

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

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

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению

- Ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- Полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме;
- Тяжелые генерализованные формы псориаза и псориатического артрита у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата;
- Выраженное нарушение функции печени (см. также раздел «Способ применения и дозы»);
- Алкоголизм;
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 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;
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Беременность и период кормления грудью;
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами;
- Выраженный иммунодефицит.

С осторожностью

Асцит, дегидратация, обструктивные заболевания желудочно-кишечного тракта, плевральный или перитонеальный выпот, хроническая почечная недостаточность, паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый) - риск развития тяжелого генерализованного заболевания; подагра (в т.ч. в анамнезе) или уратный нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаление слизистой оболочки полости рта, рвота и диарея (потеря жидкости вследствие выраженной рвоты и диареи может привести к усилению токсичности метотрексата), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, предшествующая химио- или лучевая терапия, астения, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Методжект противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о вызванных метотрексатом смерти плода, врожденных уродствах.

Ограниченное применение у беременных женщин привело к увеличению частоты (1:14) мальформаций (краниальных, кардиоваскулярных, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Женщинам во время лечения метотрексатом необходимо воздерживаться от беременности.

В случае, если женщина забеременела во время терапии метотрексатом, должна быть проведена оценка риска побочного воздействия лечения на плод.

Пациентам детородного возраста обоих полов следует применять надежные меры контрацепции во время лечения Методжектом и, как минимум, в течение 6 месяцев после его окончания.

Перед началом терапии Методжектом у женщин детородного возраста должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое действие, женщинам, планирующим беременность, рекомендуется пройти консультацию у специалиста-генетика, причем, по возможности, еще до начала терапии.

Метотрексат выделяется с грудным молоком в количествах, опасных для ребенка, поэтому следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

Применение Методжекта у детей

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

Особенности применения препарата у детей до 16 лет приведены в разделе «Способ применения и дозы».

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

Способ применения и дозы

Методжект назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно.

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

Препарат применяют один раз в неделю.

Общую продолжительность лечения определяет врач.

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

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 больным доза может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза при лечении ревматоидного артрита не должна превышать 25 мг в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует

начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. В каждом конкретном случае длительность терапии определяется врачом, длительность использования препарата может превышать 10 лет.

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 в большинстве случаев 25 мг метотрексата в неделю, но в любом случае не должна превышать 30 мг в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью:

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)
> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	Применение Методжекта противопоказано

Пациенты с печеночной недостаточностью:

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

Пожилые пациенты:

Следует применять с осторожностью, нередко необходима коррекция дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Дети до 16 лет с полиартритной формой ювенильного хронического артрита:

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м² поверхности тела в неделю. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела в неделю. Из-за ограниченности данных о подкожном и внутривенном применении у детей препарат при ювенильном артрите следует применять внутримышечно.

Примечания.

При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может потребоваться снижение дозы из-за различия биодоступности препарата при разных способах применения.

При назначении препарата следует рассмотреть вопрос одновременного назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными эффектами при применении Методжекта являются реакции со стороны системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта.

Побочные реакции перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($\geq 1/10$) *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$) *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), частота неизвестна – единичные сообщения, частота которых не может быть оценена на основании имеющихся данных.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита.

Часто: язвы в полости рта, диарея.

Нечасто: фарингит, энтерит, рвота.

Редко: эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Очень редко: рвота с примесью крови, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в т.ч. мелена, гематемезис), токсический мегаколон.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности трансаминаз.

Нечасто: цирроз, фиброз и жировая дистрофия 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, васкулит, Herpes zoster, герпетиформные высыпания на коже, крапивница.

Редко: повышенная пигментация, акне, экхимозы.

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиэктазия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: прогрессирование сахарного диабета.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Редко - перикардит, перикардальный выпот, перикардальная тампонада, снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения (в т.ч. артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость.

Нечасто: головокружение, спутанность сознания, депрессия.

Очень редко: боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), ухудшение зрения, судороги, менингизм, паралич.

Частота неизвестна: лейкоэнцефалопатия.

Со стороны органа зрения

Редко: нарушение зрения, конъюнктивит.

Очень редко: ретинопатия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, аллергический васкулит, лихорадка, развитие инфекций, сепсис, ухудшение заживления ран, гипогаммаглобулинемия.

Очень редко: реакции в месте введения: повреждения кожных покровов и окружающих тканей (стерильный абсцесс, липодистрофия).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией. Симптомы потенциально серьезного интерстициального пневмонита: сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка.

Редко: фиброз легких, пневмоцистная пневмония, одышка и бронхиальная астма, плевральный выпот.

Со стороны системы кроветворения

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Со стороны мочеполовой и мочевыделительной систем

Нечасто: воспаление и изъязвление мочевого пузыря и/или влагалища, нарушение мочеиспускания, нарушение функции почек.

Редко: почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса.

Очень редко: вагинальные выделения, потеря либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неутонченной природы (в т.ч. кисты и полипы)

Очень редко: сообщалось об единичных случаях развития лимфом, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом. В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает риск развития лимфом.

Частота и степень тяжести побочных эффектов зависят от дозы и частоты применения метотрексата. Так как тяжелые побочные эффекты могут возникнуть даже при использовании низких доз препарата, необходимо регулярно с короткими интервалами проводить врачебное обследование пациентов.

При внутримышечном введении метотрексата возможно проявление местных реакций: чувство жжения в месте введения, формирование стерильного абсцесса, разрушение жировой клетчатки. При подкожном введении метотрексат хорошо переносится: наблюдались только умеренные местные кожные реакции, выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Передозировка

Признаки передозировки: токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.

Лечение при передозировке: введение специфического антидота – препаратов фолиниевой кислоты (по возможности немедленно) для нейтрализации токсического действия метотрексата.

При случайной передозировке - в течение первого часа после введения метотрексата должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза специфического антидота - препаратов фолиниевой кислоты, 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 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

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Сочетанное применение метотрексата и гепатотоксичных препаратов, а также регулярное употребление алкоголя увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата. За пациентами, применяющими совместно с метотрексатом другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематотоксичности метотрексата. При одновременном назначении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

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

Антибактериальные препараты

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, цiproфлоксацин, цефалотин, а также сульфонамиды 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 для внутреннего применения

При применении внутрь такие антибиотики как тетрациклины, хлорамфеникол, невсасываемые антибиотики широкого спектра действия могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию метотрексата за счет угнетения кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

Лекарственные препараты, хорошо связываемые с белками плазмы

Метотрексат связывается с белками плазмы, причем связанный метотрексат может замещаться другими препаратами, хорошо связываемыми с белками (такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфонамиды, дифенилгидантоины (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфинекол, пара-амино-бензойная 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, сульфонамиды, триметоприм, сульфа-метоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного угнетения кроветворения.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

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

Лекарственные препараты, содержащие фолиевую и фолиниевую кислоты

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

Противоревматические 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 меркаптопурина.

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном назначении ингибиторов протонного насоса (таких как омепразол, пантопразол) может изменяться выведение метотрексата. Одновременное применение метотрексата и омепразола приводило к увеличению времени выведения метотрексата.

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

Теofilлин

Метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. При одновременном назначении 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, чай, содержащие кофеин безалкогольные напитки).

.

Фармацевтическая несовместимость

Совместимость с другими препаратами, применяемыми парентерально, не изучалась.

Не следует смешивать Методжект с другими лекарственными средствами и растворителями.

Особые указания

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

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

За проходящими терапию Методжектом пациентами следует осуществлять надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались с минимальной задержкой.

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

Ввиду возможного развития тяжелых, или даже фатальных 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 определением количества 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 два месяца) необходимо проводить:

1. Обследование слизистой полости рта и глотки.
2. Развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение количества 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 количество 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 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 лечение может быть возобновлено по усмотрению лечащего врача.

При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует очевидной необходимости проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности. Целесообразность проведения биопсии печени у больных 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 препаратов, воздействующих на гемопоэз, 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 во время лечения пациентам, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать употребления алкоголя.

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

4. Контроль функции почек и анализ мочи.

Так как метотрексат выводится в основном почками, в случае недостаточности функции почек 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 кровотока.

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 с целью 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. Рентгеновское обследование грудной клетки является обязательным для исключения наличия инфильтратов или инфекции.

Возможность заболевания органов дыхания, вызванного применением метотрексата, не зависит от применяемых доз препарата.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

Метотрексат влияет на иммунную систему, 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 (Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания.

Необходим отказ от иммунизации.

Интервал между применением метотрексата и введением живых и инактивированных вирусных вакцин должен составлять не менее 3 мес, возможно до 12 мес (в зависимости от иммунного статуса больного).

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать, так как в таких случаях возможны развитие геморрагического энтерита и смерть в результате интерстициальной перфорации.

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.

При применении метотрексата возможно развитие остеонекроза и остеопороза, что увеличивает риск переломов.

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, при необходимости, прервать лечение. Перед началом терапии Метотрексом следует дренировать выпот из плевральной или брюшной полости. Для лечения псориаза метотрексат должен применяться только в случае тяжелых, упорных, инвалидизирующих форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

Препарат содержит менее 1 мМоль (23 мг) натрия в одной дозе, т.е. практически свободен от натрия.

Метотрексат влияет на фертильную функцию, является эмбрио-, фетотоксичным и тератогенным препаратом. Проявляет мутагенную активность *in vivo* и *in vitro*. Метотрексат генотоксичен, влияет на сперматогенез и овогенез, что может приводить к снижению детородной функции во время лечения. Данные эффекты обратимы после отмены терапии. Тем не менее, перед началом терапии мужчинам рекомендуется сохранение спермы. Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания.

Пациенты детородного возраста и их партнеры должны быть надлежащим образом проинформированы о возможных рисках в отношении детородной функции и беременности, связанных с применением метотрексата.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

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 7,5мг/0,75мл, 10мг/1мл, 15мг/1,5мл, 20мг/2мл или 25мг/2,5мл 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

Список Б.

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, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

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

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Тел.(факс) (495)-971-3291