

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Методжект®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Международное непатентованное название: метотрексат (methotrexate)

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1мл препарата содержит:

Активное вещество: метотрексат динатрия 54,84 мг (эквивалентно 50 мг метотрексата)

Приготовлено по рецепту:

Метотрексат 50 мг

Натрия гидроксид 9,6 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 4 мг, натрия гидроксид QS (до pH 8,5-8,9), вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная от желтого до желто-коричневого 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 углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), и таким образом ингибирует синтез ДНК.

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.

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

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

Период полувыведения 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 неизменном 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 больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению

- Ревматоидный артрит в активной форме 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 упорные инвалидизирующие формы псориаза у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию, включая фототерапию, PUVA-терапию, терапию ретиноидами,
- Тяжелые формы псориатического артрита у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата;
- Печеночная недостаточность (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;
- Выраженный иммунодефицит;
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Беременность и период кормления грудью;
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами.

Способ применения и дозы

Методжект® назначают подкожно.

Интегрированная в шприц игла предназначена только для подкожного введения Методжекта®!

Методжект® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

Препарат предназначен только для однократного применения.

Методжект® применяют один раз в неделю. Пациент должен быть ясно проинформирован об однократном еженедельном режиме введения. 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. В зависимости от активности заболевания и переносимости метотрексата больным доза

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. При этом повышение дозы метотрексата до величин более 20 мг в неделю может сопровождаться 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 ювенильного хронического артрита:

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м² поверхности тела **1 раз в неделю**. В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела **1 раз в неделю**. При увеличении вводимой дозы необходимо увеличить частоту проводимых обследований больного.

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

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

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**. 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:

Методжект® должен применяться с осторожностью. Дозу в зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать в соответствии со следующей таблицей:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза метотрексата (% от обычной дозы)
> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	Применение Методжекта® противопоказано

Пациенты с нарушением функции печени:

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно связанными с приемом алкоголя, 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 данной группы возможно увеличение времени полувыведения 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»).

Примечания

В каждом конкретном случае продолжительность лечения определяет врач; общая длительность использования препарата может превышать 10 лет.

При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может быть целесообразно снижение дозы из-за возможного 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.

Применение Методжекта® проводится под контролем врача.

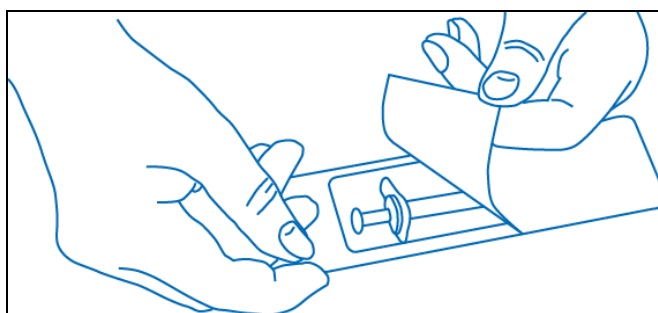
По решению врача препарат может применяться больными самостоятельно. В этом случае больной перед применением препарата должен быть обучен врачом технике выполнения подкожных инъекций. В любом случае первое самостоятельное применение препарата больным должно проводиться в присутствии врача.

В случае появления первых признаков нежелательных явлений пациент должен без промедления информировать лечащего врача.

Методика введения препарата

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

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

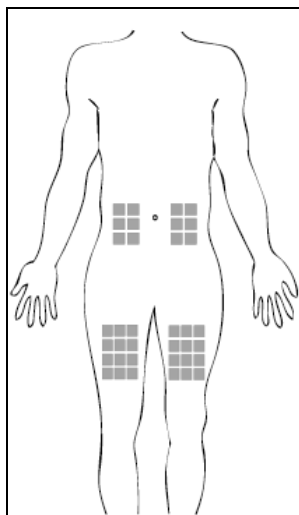


Перед применением необходимо осмотреть раствор препарата в шприце на предмет отсутствия в нем посторонних частиц. Препарат, содержащий посторонние частицы, применять нельзя!

Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.

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

3. Выберите место для инъекции:

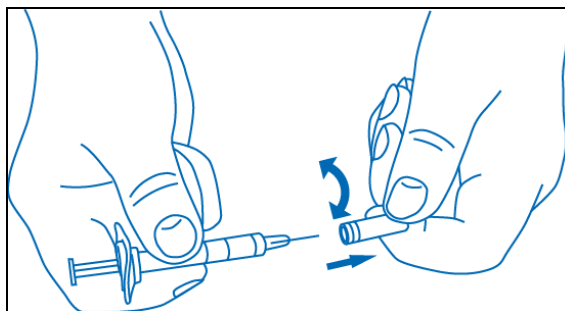


- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

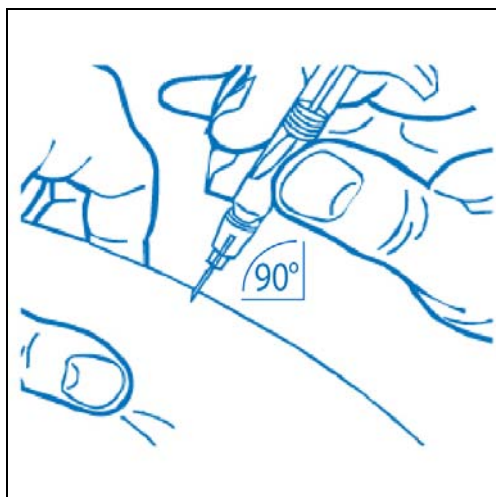
Не следует вводить препарат в место, где имеется болезненность, уплотнение, покраснение, нарушение кожного покрова или гематома.

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

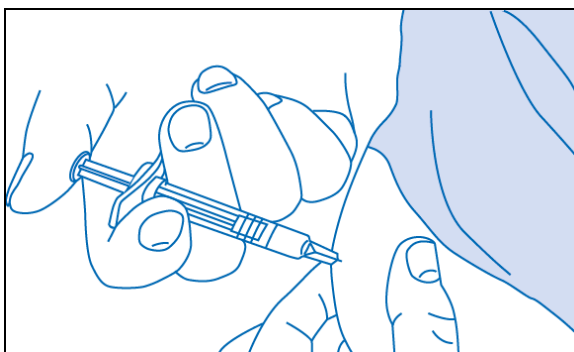
5. Снимите защитный колпачок с иглы, стягивая и одновременно поворачивая его. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы.



6. Сформируйте складку кожи большим и указательным пальцем. Полностью введите иглу под кожу под углом в 90°. Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа, но не стоя.



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



8. Приложите к месту инъекции стерильную марлевую повязку или стерильный тампон. Не трите при этом место инъекции, так как это может вызвать раздражение. Если это необходимо, наложите лейкопластырь.

9. 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 инъекции для каждой последующей инъекции (каждую неделю).

Меры предосторожности при применении;

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат должен применяться не ежедневно, а **один раз в неделю**.

За проходящими терапию Методжеком[®] пациентами должно осуществляться

надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

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 проинформированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности.

Применение препарата у детей до 3 лет не рекомендовано ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности лечения этой группы пациентов.

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 повышения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена.

1. Обследование слизистой полости рта и глотки для оценки состояния слизистой (стоматит, фарингит).
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. 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 печеночной токсичности.

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 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 употребления алкоголя.

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты, или препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать активность «печеночных» ферментов.

4. Необходимо осуществлять контроль функции почек путем проведения функциональных тестов и анализа 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 тяжелых 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 гемопоэз.

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы: особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае надобности 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 быстрая постановка диагноза и отмена лечения.

Развитие заболеваний органов дыхания, вызванных применением метотрексата, возможно при любых применяемых дозах препарата.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

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 (Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания.

Необходим отказ от иммунизации.

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 больных псориазом возможно обострение заболевания в результате УФ-облучения во время лечения метотрексатом (реакция фотосенсибилизации).

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита) выведение метотрексата замедлено. У таких пациентов требуется проведение особо тщательного контроля токсичности, снижение дозы, а в некоторых случаях – отмена лечения метотрексатом. Перед началом терапии Методжеком[®] следует дренировать выпот из плевральной или брюшной полости.

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

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.

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

Перед назначением препарата женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности, так как метотрексат эмбриотоксичен, и может вызывать аборт и дефекты плода. Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может приводить к снижению детородной функции во время лечения. Данные эффекты обратимы после отмены терапии.

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.

Передозировка

Симптомы передозировки

Токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.

Лечение при передозировке

Специфическим антидотом, нейтрализующим токсическое действие метотрексата, является фолиниевая кислота.

При случайной передозировке в течение первого часа после введения метотрексата (по возможности немедленно) должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза специфического антидота - препаратов фолиниевой кислоты (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. Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

Побочное действие

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

Для обозначения частоты эффектов далее применяются следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), реже ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

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: гематемезис, кровотечение желудочно-кишечного тракта, токсический мегаколон.

Со стороны кожных покровов и придатков кожи

Часто: экзантема, эритема, кожный зуд.

Нечасто: фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узлов, Herpes zoster, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница.

Редко: повышенная пигментация, акне, экхимоз.

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

Общие реакции и реакции в месте введения

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

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

Нарушения метаболизма

Нечасто: прогрессирование сахарного диабета.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость.

Нечасто: головокружение, чувство смутения, депрессия.

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

Частота неизвестна: лейкоэнцефалопатия.

Со стороны органов зрения

Редко: конъюнктивит, нарушения зрения.

Очень редко - ретинопатия.

Со стороны гепатобилиарной системы

Очень часто: повышение уровня трансаминаз.

Нечасто: цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, снижение концентрации сывороточного альбумина.

Редко: острый гепатит.

Очень редко: печеночная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Редко: перикардит, перикардальный выпот, перикардальная тампонада, снижение артериального давления, тромбоз эмболические осложнения.

Со стороны органов дыхания

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

Редко: легочный фиброз, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, дыхательная недостаточность и бронхиальная астма, плевральный выпот.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Со стороны мочевыделительной и репродуктивной систем

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

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

Очень редко: вагинальные выделения, утрата полового влечения, гинекомастия, импотенция, олигоспермия, нарушения менструального цикла.

Со стороны костно-мышечной системы

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз.

Новообразования

Очень редко: сообщалось об отдельных случаях развития лимфом, некоторые из которых регрессировали после прекращения терапии метотрексатом. В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает риск лимфом.

Частота и тяжесть побочных эффектов лечения метотрексатом зависит от дозы и частоты применения препарата. Однако, тяжелые побочные эффекты могут возникать и при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, применяющие метотрексат, регулярно с короткими интервалами проходили врачебное обследование.

При применении подкожно метотрексат показывает хорошую локальную переносимость: при таком способе введения наблюдались лишь умеренные кожные реакции, выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности препарата. За пациентами, применяющими другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения гематотоксичных препаратов (таких как лефлуномид,

азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематотоксичности метотрексата.

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

При одновременном применении с метотрексатом ретиноидов (таких как ацитретин, этретинат) возрастает риск гепатотоксичности.

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфонамиды, цiproфлоксацин, 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, сульфонамиды, дифенилгидантоин (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфеникол, аминобензойная кислота, противовоспалительные препараты), что в случае одновременного применения может приводить 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, сульфаметоксазол, 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.

Фолатсодержащие лекарственные средства

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 сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты. 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.

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 теofilлина. При одновременном назначении метотрексата и теofilлина необходимо контролировать уровень теofilлина в плазме.

Кофеин- и теofilлинсодержащие напитки

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления в больших количествах напитков, содержащих кофеин и теofilлин (в т.ч. кофе, чай, содержащие кофеин безалкогольные напитки).

Беременность и период кормления грудью

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 (42) 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 в течение 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; мужчинам должно быть

рекомендовано рассмотреть возможность консервации спермы перед началом лечения. 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.

Особенности применения у пациентов, имеющих хронические заболевания

описаны в разделе «Способ применения и дозы».

Влияние на способность управления транспортными средствами 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, использовать механизмы и выполнять другие действия, требующие быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 50 мг/мл.

По 7,5мг/0,15мл, или 10мг/0,2мл, или 12,5мг/0,25мл, или 15мг/0,3мл, или 17,5мг/0,35мл, или 20мг/0,4мл, 22,5мг/0,45мл, или 25мг/0,5мл, или 27,5мг/0,55мл, или 30мг/0,6мл в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I Е.Ф.) с интегрированной иглой для подкожного введения, закрытой резиновой пробкой с полимерным покрытием или без полимерного покрытия, с полимерной насадкой на фланец. На шприц наклеивают этикетку с отклеивающимся краем, предназначенным для разворачивания этикетки.

Один шприц с препаратом в блистере ПВХ/бумага.

Один блистер с наполненным шприцом с препаратом вместе с инструкцией по

применению в картонной пачке.

Условия отпуска

По рецепту.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при обращении с Методжектом® и уничтожении неиспользованного препарата

Метотрексат цитотоксичен, поэтому при обращении с Методжектом® необходимо соблюдать осторожность и следовать правилам обращения с цитотоксическими препаратами.

Следует избегать контакта препарата с кожными покровами и слизистыми оболочками за исключением момента проведения инъекции. В случае контакта 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 тряпкой, после чего следует тщательно вымыть руки с мылом.

Препарат предназначен только для однократного использования.

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

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