

Состав

действующее вещество: methotrexate;

1 мл метотрексата 50 мг (в виде метотрексата натрия 54,84 мг);

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

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: желто-коричневого цвета прозрачный раствор без помутнений.

Фармакотерапевтическая группа

Антиметаболиты. Структурные аналоги фолиевой кислоты. Код АТХ L01B A01.

Фармакодинамика

Противоревматическое лекарственное средство для лечения хронических воспалительных ревматических заболеваний и полиартритных форм ювенильного идиопатического артрита. Иммуномодулирующее и противовоспалительное средство для лечения болезни Крона.

Механизм действия

Метотрексат - это антагонист фолиевой кислоты, относится к классу цитотоксических средств, известных как антиметаболиты. Он действует путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы и, таким образом, тормозит синтез ДНК. До сих пор не выяснено, противовоспалительным или иммуносупрессивным действием обусловлена эффективность метотрексата при лечении псориаза, псориазных артрита, хронического полиартрита и болезни Крона, и в какой степени вызвано метотрексатом повышение внеклеточной концентрации аденозина способствует этому действию.

Международные клинические протоколы отражают применение метотрексата в качестве препарата второго выбора для пациентов с болезнью Крона, которые не переносят или не смогли ответить на иммуномодулирующие препараты первой линии, такие как азатиоприн (АЗА) или 6-меркаптопурин (6-МП).

Нежелательные явления, которые наблюдались в исследованиях, проведенных с применением метотрексата в максимальных дозах для лечения болезни Крона, не показали другого профиля безопасности метотрексата, чем уже известен. Таким образом, при применении метотрексата для лечения болезни Крона следует придерживаться тех же рекомендаций, как и при других ревматических и неревматических заболеваниях, при которых показано применение метотрексата.

Фармакокинетика

Распределение. При пероральном введении метотрексат абсорбируется в пищеварительном тракте. В случае введения низких доз (7,5-80 мг / м² площади поверхности тела) биодоступность составляет примерно 70%, хотя возможны значительные меж- и внутрииндивидуальные вариации (25-100%). Максимальная концентрация метотрексата в сыворотке крови достигается через 1-2 часа.

Метаболизм. Биодоступность метотрексата при подкожном, внутривенном и введении сопоставима и составляет примерно 100%.

Выведение. Примерно 50% метотрексата связывается с белками плазмы крови. При распределении в тканях организма оказываются высокие концентрации полиглутаматов, в частности в печени, почках и селезенке, которые могут сохраняться в течение недель или месяцев. При применении низких доз метотрексата проникает в жидкость в минимальных количествах. Конечный период полувыведения составляет в среднем 6-7 часов и демонстрирует значительные вариации (3-17 часов). Период полувыведения у пациентов с имеющимся третьим пространством распределения (плевральный выпот, асцит) может удлиниться в 4 раза по сравнению с нормальной продолжительностью.

Примерно 10% введенной дозы метотрексата метаболизируется в печени. Основным метаболитом является 7-гидроксиметотрексат.

Экскреция метотрексата происходит в основном в неизмененном виде, прежде всего, почками путем клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальном канальце. Примерно 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексат выводятся с желчью.

В случае почечной недостаточности выведение метотрексата из организма значительно замедляется. По печеночной недостаточности, то нет данных об уменьшении скорости вывода.

Данные доклинического исследования безопасности

Исследования на животных показали, что метотрексат нарушает фертильность, оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие на плод. Метотрексат проявляет мутагенность *in vivo* и *in vitro*. Поскольку не проводили традиционных исследований канцерогенности, а исследования хронической токсичности у грызунов дали недостаточны для сравнения результаты, то метотрексат нельзя классифицировать по канцерогенности для человека.

Показания

- Активная форма ревматоидного артрита у взрослых;
- полиартритна тяжелая форма ювенильного (идиопатического) артрита, в случае неадекватной реакции на нестероидные противовоспалительные лекарственные средства;
- тяжелая форма псориаза, особенно в виде бляшек, в случае неэффективности соответствующей терапии, например фотолечение, PUVA-терапии и применения ретиноидов, а также в случае тяжелой формы псориатического артрита у взрослых;
- болезнь Крона легкой и средней степени (в качестве монотерапии или в комбинации с кортикостероидами) у взрослых, в случае резистентности или непереносимости тиопурина.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метотрексату или к любому из компонентов;
- нарушение функции печени (заболевания печени, обусловленные алкоголем, или другие хронические заболевания печени);
- злоупотребление алкоголем;
- заболевания крови в анамнезе, например гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия;
- тяжелые острые или хронические инфекции, такие как туберкулез и ВИЧ, или другие синдромы иммунодефицита;
- язвы в ротовой полости и язвенные болезни желудка или кишечника в активной форме;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл / мин);
- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;
- беременность и кормление грудью.

Особые меры безопасности

Специальные меры предосторожности при работе с лекарственным средством и его уничтожении должны соответствовать требованиям цитотоксических

препаратов. Беременным женщинам нельзя работать с цитотоксическими лекарственными средствами и / или принимать Методжект®.

Следует принять меры предосторожности, чтобы избежать случайного контакта метотрексата с кожей или слизистыми оболочками. В случае контакта с кожей следует тщательно промыть пораженный участок большим количеством воды.

Любой неиспользованный препарат или использован материал следует уничтожить в соответствии с требованиями для цитотоксических препаратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследования на животных показали, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе салициловая кислота, вызывают снижение канальцевой секреции метотрексата и соответственно усиливают его токсические эффекты. Однако во время клинических исследований, в которых НПВП и салициловую кислоту применяли как препараты сопутствующей терапии для лечения пациентов с ревматоидным артритом, не отмечено увеличения частоты побочных реакций. Упомянутые препараты разрешается продолжать применять в составе комплексной терапии ревматоидного артрита одновременно с метотрексатом, но только под тщательным медицинским наблюдением.

Алкоголь, гепатотоксических лекарственных средств, гематотоксических лекарственных средства. Вероятность развития гепатотоксического эффекта метотрексата повышается при злоупотреблении спиртными напитками и при одновременном применении других гепатотоксических лекарственных средств. Поэтому пациентов, которые во время терапии метотрексатом принимают гепатотоксичные препараты (например лефлуномид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды) следует установить тщательный контроль за возможным усилением гепатотоксичности. Во время лечения метотрексата следует избегать употребления алкоголя.

Подобный контроль за пациентами также необходим при одновременном применении гематотоксических лекарственных средств. При комбинации лефлуномида с метотрексатом возможно повышение случаев панцитопенией и гепатотоксичности.

Комбинированное лечение метотрексатом и ретиноидами, например ацитретин или Этретинат, увеличивает риск развития гепатотоксичности.

Пероральные антибиотики. Пероральные антибиотики, такие как тетрациклин, хлорамфеникол и антибиотики широкого спектра действия, не абсорбируются, могут препятствовать кровообращению в кишечнике и печени путем ингибирования кишечной флоры или угнетение бактериального метаболизма.

Антибиотики. Антибиотики, подобные пенициллину, гликопептидам, сульфаниламидам, ципрофлоксацину и цефалотину, могут в отдельных случаях снижать почечный клиренс метотрексата, таким образом, может повышаться концентрация метотрексата в сыворотке крови и его гематологическая и желудочно-кишечная токсичность.

Лекарственные средства с высоким уровнем связывания с белками плазмы крови. Метотрексат связывается с белками плазмы и может вытесняться другими лекарственными средствами, которые связываются с белками, например салицилатами, гипогликемическими средствами, мочегонными средствами, сульфаниламидами, дифенилгидантоин, тетрациклинами, барбитуратами, хлорамфениколом и парааминобензойной кислотой, а также кислотными противовоспалительными средствами, что при совместном применении могут приводить к повышению токсичности.

Салицилаты, фенилбутазон, фенитоин, барбитураты, транквилизаторы, оральные контрацептивы, тетрациклин, производные амидопирина, сульфаниламидов и парааминобензойной кислоты замещают метотрексат с белками плазмы крови и таким образом повышают биодоступность (косвенное увеличение дозы).

Пробенецид, слабые органические кислоты, пиазиды и нестероидные противовоспалительные средства. Пробенецид, слабые органические кислоты, такие как петлевые диуретики и пиазиды (фенилбутазол), могут уменьшить элиминацию метотрексата, а высокие концентрации в сыворотке крови, вероятно, вызывают высокую гематологическую токсичность. Существует также вероятность повышенной токсичности при комбинации низкой дозы метотрексата и НПВП или салицилатов.

Лекарственные средства, которые могут вызывать побочные эффекты со стороны костного мозга. В случае одновременного применения метотрексата и лекарственных средств, которые могут вызывать угнетение костного мозга (сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), следует обратить внимание на риск выраженного нарушения кроветворения.

Препараты, вызывающие дефицит фолата. Одновременное применение препаратов, вызывающих дефицит фолата (например сульфаниламидов, триметоприма-сульфаметоксазола), может приводить к увеличению побочных

эффектов метотрексата. Итак, рекомендуется уделять особое внимание имеющемуся дефицита фолиевой кислоты.

Препараты, содержащие фолиевую или фолиновую кислоту. Витаминные препараты или другие лекарственные средства, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут уменьшать эффективность метотрексата.

Другие противовоспалительные лекарственные средства. Обычно не ожидается увеличение токсических эффектов метотрексата при одновременном применении Методжекта® с другими противоревматическими лекарственными средствами (например соединениями золота, пенициламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприн, циклоспорин).

Сульфасалазин. Несмотря на то, что комбинация метотрексата и сульфасалазина может повышать эффективность метотрексата и в результате привести к увеличению побочных эффектов за счет торможения синтеза фолиевой кислоты под действием сульфасалазина, подобные побочные эффекты наблюдали только в отдельных конкретных случаях в ходе нескольких исследований.

Меркаптопурин. Метотрексат повышает уровни меркаптопурина в плазме крови. Таким образом, может возникнуть потребность в коррекции дозы при комбинации метотрексата с меркаптопурином.

Ингибиторы протонной помпы. Одновременное применение ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол) может приводить к замедлению или угнетению выведение метотрексата почками и тем самым к повышению уровня препарата в плазме с клиническими признаками и симптомами токсичности метотрексата. Пациентам с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность при применении метотрексата. Зарегистрировано сообщение об одном случае, когда метотрексат в комбинации с пантопразолом ингибировал выведение почками метаболита 7-гидроксиметотрексат, вызывая миалгии и тремор.

Теофиллин. Метотрексат может снижать клиренс теофиллина; следует контролировать уровень теофиллина при одновременном применении с метотрексатом.

Напитки, содержащие кофеин или теофиллин. Во время лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, безалкогольные напитки, содержащие кофеин, чай), поскольку это может уменьшить эффективность метотрексата через взаимодействие метотрексата и метиксантину аденозиновых

рецепторов.

Во время терапии метотрексатом не следует проводить прививки живыми вакцинами.

Особенности применения

Пациента следует четко проинформировать, что препарат следует вводить 1 раз в неделю, а не ежедневно. Также прием доз, превышающих 20 мг / нед, может сопровождаться значительным увеличением токсичности, особенно угнетением костного мозга.

При появлении симптомов токсического действия на пищеварительный тракт (обычно сначала развивается стоматит) лечение метотрексатом нужно приостановить, поскольку в случае продолжения терапии возможно развитие геморрагического энтерита и перфорация кишечника, представляющих угрозу для жизни пациента.

Сообщалось, что метотрексат может негативно влиять на репродуктивную функцию, вызывать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея во время терапии и в течение непродолжительного периода после ее прекращения. Кроме этого, метотрексат вызывает эмбриотоксичность, выкидыши и внутриутробные патологии. Соответственно, врач должен предупредить пациентов репродуктивного возраста обо всех возможных рисках, связанных с приемом препарата.

Женщинам следует принять меры предосторожности, чтобы избежать беременности во время лечения метотрексатом.

Если женщина забеременеет в процессе лечения метотрексатом, ей следует проконсультироваться с врачом относительно возможного риска побочных эффектов для ребенка. Таким образом, пациентам репродуктивного возраста (женщины и мужчины) следует применять эффективные средства контрацепции в процессе лечения и в течение 6 месяцев после лечения Методжектом®.

До начала лечения женщинам репродуктивного возраста следует исключить беременность, приняв соответствующие меры, например проведя тест на беременность.

Поскольку метотрексат может быть генотоксическим, всем женщинам, планирующим беременность, до начала терапии следует проконсультироваться в генетическом центре по риска воздействия на репродуктивную функцию, а мужчинам необходимо проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала лечения.

Пациентам, которые проходят лечение, следует находиться под тщательным наблюдением врача с целью выявления признаков токсических эффектов или побочных реакций и, если это возможно, их быстрой оценки. Таким образом, метотрексат необходимо применять только под наблюдением врача, имеющего соответствующие знания и опыт проведения лечения антиметаболитами. Из-за возможности тяжелых или даже летальных токсических реакций врач должен проинформировать больного о всех рисках, связанных с применением Методжекта®, и о рекомендуемых мерах безопасности.

Рекомендовано медицинское наблюдение и меры безопасности

Перед началом терапии или при повторном проведении лечения метотрексатом после перерыва.

Следует проводить общий и биохимический анализы крови с дифференциальным анализом содержания в крови тромбоцитов, содержания ферментов печени, билирубина, уровня альбумина в сыворотке, рентгенографию грудной клетки и исследование функции почек. По клиническим показаниям проводят исследования на туберкулез и гепатит с целью их исключения.

В ходе лечения (как минимум 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев и далее каждые 3 месяца)

Следует также рассматривать вопрос об увеличении частоты мониторинга при повышении дозы.

1. Осмотр ротовой полости и горла с целью выявления изменений слизистой оболочки.
2. Развернутый общий анализ крови с дифференциальным анализом содержания в крови тромбоцитов. Угнетение гемопоэза, вызванное метотрексатом, может возникать внезапно при применении явно безопасных доз. Любое значительное снижение количества лейкоцитов или тромбоцитов требует немедленной отмены препарата и проведения соответствующего поддерживающего лечения. Пациентам настоятельно рекомендуют сообщать обо всех симптомах, указывающих на наличие инфекции. Следует вести тщательный мониторинг количества тромбоцитов в крови пациентов, которые одновременно принимают гематотоксических лекарственных средства (например лефлуномид).
3. Исследование функции печени. Необходимо уделить особое внимание развитию печеночной токсичности. Не следует начинать лечение или его необходимо прекратить, если имеющаяся в ходе лечения или развивается любая патология функции печени. Функция печени должна нормализоваться в течение 2 недель, после которых лечение можно восстановить, если врач считает это

нужным.

Необходимы дальнейшие исследования с целью установления возможности определения с помощью серийных химических испытаний печени или пропептида коллагена типа III гепатотоксичности с достаточной точностью. Такая оценка необходима для дифференцировки пациентов, не имеющих факторов риска, и пациентов с факторами риска, такими как злоупотребление алкоголем до начала лечения, постоянное повышение уровня ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, семейный анамнез наследственного заболевания печени, сахарный диабет, ожирение и выраженная реакция на гепатотоксических лекарственных средств или химические вещества в анамнезе, а также пролонгированное лечение метотрексатом или применение кумулятивных доз 1,5 г или более.

Необходим контроль уровня ферментов, связанных с печенью, в сыворотке крови. Зарегистрировано сообщение о временном повышении у пациентов уровня трансаминаз в 2 или 3 раза выше верхней границы нормы с частотой 13-20%. В случае постоянного роста уровня ферментов, связанных с печенью, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращения лечения.

За потенциально токсическое действие на печень не следует принимать дополнительные гепатотоксических лекарственных средств при лечении метотрексатом, если только это не является действительно необходимым, а также следует избегать употребления алкоголя. Нужно проводить тщательный мониторинг уровня ферментов печени у пациентов, принимающих одновременно другие гепатотоксические лекарственные средства.

4. Следует контролировать функцию почек путем проведения исследования и анализа мочи.

Поскольку метотрексат выводится в основном почками, ожидается повышение концентрации в сыворотке крови при почечной недостаточности, что может приводить к тяжелым побочным эффектам, таким как нарушения функции почек вплоть до острой почечной недостаточности.

В случае, когда функция почек может быть нарушена (например, в пожилом возрасте), мониторинг следует проводить чаще. Подобное наблюдение проводят, в частности, при одновременном применении лекарственных средств, влияющих на элиминацию метотрексата (например НПВП), вызывая поражение почек, или могут потенциально привести к расстройству кроветворения. При одновременном применении НПВП сообщалось о тяжелых побочных реакциях, в том числе с летальным исходом.

Во время терапии метотрексатом может наблюдаться ухудшение функции почек с повышением уровня некоторых лабораторных показателей (креатинина, мочевины и мочевой кислоты) в сыворотке крови.

Обезвоживание может также усиливать токсичность метотрексата.

5. Оценка дыхательной системы: скорость развития симптомов нарушения функции легких и, если необходимо, тесты функции легких. Поражение легких требует быстрой диагностики и прекращения лечения метотрексатом. Сухой непродуктивный кашель или неспецифический пневмонит, возникший в процессе лечения метотрексатом, может быть свидетельством потенциально опасного поражения и требует прекращения лечения и прохождения полного медицинского осмотра. Может развиваться острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто с эозинофилией, зарегистрированные сообщения о летальных случаях. Несмотря на клиническую разнообразие, типичными симптомами у пациента с заболеванием легких, спровоцированным метотрексатом, являются лихорадка, кашель, одышка, гипоксемия и наличие инфильтрата на рентгеновском снимке грудной клетки; следует исключить вероятность развития инфекции. На фоне лечения метотрексатом могут возникать потенциально летальные оппортунистические инфекции, в частности пневмония *Pneumocystis carinii*. Поражение легких, вызванные метотрексатом, могут развиваться на любом этапе терапии и даже при применении низких доз 7,5 мг / нед.

6. В случае более длительного лечения тяжелых форм псориаза с помощью метотрексата, в связи с возможностью развития гепатотоксичности следует проводить биопсию печени. Следует различать пациентов с нормальным и повышенным риском гепатотоксичности.

Пациенты без факторов риска. Согласно современным медицинским знаниям, в проведении биопсии печени нет необходимости до достижения накопленной дозы 1,0-1,5 г.

Пациенты, имеющие факторы риска. Факторы риска в первую очередь включают:

- Злоупотребление алкоголем в анамнезе;
- Устойчивое увеличение количества ферментов печени;
- Анамнестическая гепатопатия, включающий хронический гепатит В или С;
- Наследственная гепатопатия в семейном анамнезе и во вторую очередь (с возможной ниже значимости): сахарный диабет ожирение; лечение гепатотоксичными препаратами или химиопрепаратами.

Таким пациентам рекомендуется проведение биопсии печени во время или сразу после начала лечения метотрексатом. Поскольку незначительный процент пациентов прекращает лечение по разным причинам в течение 2-4 месяцев, первая биопсия может быть проведена после первой фазы. Биопсию следует проводить, когда это предусмотрено длительное лечение. Повторные биопсии печени рекомендуются после достижения накопленной дозы 1,0-1,5 г.

При тяжелых формах ревматоидного артрита и псориатической псориаза факторами риска гепатотоксичности препарата могут быть возраст пациента при первом применении и продолжительность лечения. У пациентов с ревматоидным артритом отклонения от нормы показателей функции печени в течение длительного времени могут быть предвестниками фиброза или цирроза печени. Пациентам с подозрением на ранее существующее заболевание печени биопсия печени должна быть проведена перед началом терапии. Пациентам с отклоненными от нормы показателями функции печени, которые сохраняются и во время лечения метотрексатом и после его прекращения, биопсию печени рекомендуется проводить во время терапии метотрексатом.

В случае фиброза или цирроза печени средней степени препарат следует отменить; при фиброзе легкой степени повторная биопсия рекомендуется через 6 месяцев.

В проведении биопсии печени нет необходимости в следующих случаях:

- Пациенты пожилого возраста;
- Пациенты с острыми заболеваниями;
- Пациенты, которым противопоказано проведение биопсии печени (такие как нарушение сердечной деятельности, изменения параметров коагуляции крови);
- Пациенты с небольшой продолжительностью жизни.

Может возникнуть необходимость в регулярном проведении обследований: в начале лечения; при повышении дозы при высоком риске повышения уровня метотрексата в крови (например, обезвоживание, нарушение функции печени, дополнительная или повышенная доза препаратов, которые вводятся сопутствующее, таких как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС)).

7. В результате действия на иммунную систему метотрексат может ослаблять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических исследований. Необходима также особая осторожность при неактивных хронических инфекций (например опоясывающего лишая, туберкулеза, гепатита В или С), поскольку возможна случайная активация инфекции. Не следует

проводить сопутствующую вакцинацию с использованием живых вакцин в процессе лечения метотрексатом. Имеются сообщения о диссеминированную коровью оспу после вакцинации против оспы пациентов, получавших терапию метотрексатом.

Особую осторожность при лечении метотрексатом следует соблюдать больным инсулинозависимым сахарным диабетом.

Применение метотрексата может вызвать реактивацию гепатита В или обострение гепатита С, в некоторых случаях приводило к летальному исходу. Сообщалось о случаях реактивации гепатита В уже после прекращения терапии метотрексатом. Поэтому пациентам с перенесенным гепатитом В или С необходимо проводить клинические и лабораторные исследования, чтобы определить целесообразность терапии метотрексатом.

У пациентов, получающих низкую дозу метотрексата, возможна злокачественная лимфома. В таком случае лечение необходимо прекратить. Если нет признаков спонтанной регрессии лимфомы, нужно начинать цитотоксическое лечение.

Зарегистрировано несколько сообщений о том, что сопутствующее введение антагонистов фолата, например триметоприма-сульфаметоксазола, вызывает острую Мегалобластная панцитопению.

Дерматит, спровоцированный облучением, и солнечный ожог могут возобновиться в ходе лечения метотрексатом (анамнестическая реакция). В ходе УФ-облучения с одновременным введением метотрексата могут обостриться проявления псориаза.

Состояния, приводящие к обезвоживанию организма (рвота, диарея, стоматит) могут повысить токсичность метотрексата за счет повышения уровня препарата в организме. В этих случаях следует прекратить применение метотрексата до исчезновения симптомов.

Диарея и язвенный стоматит могут быть признаками токсических эффектов, требующих прекращения лечения с целью предотвращения развития геморрагического энтерита, это может привести к летальному исходу, вызванных перфорацией кишечника.

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях тела («третье пространство»), таким как асцит или плевральный выпот, период полувыведения метотрексата из плазмы крови увеличивается, что может привести к неожиданному усилению токсичности. При наличии плеврального экссудата или асцита необходимо провести дренирование до начала лечения метотрексатом.

Витаминные препараты или другие вещества, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут уменьшать эффективность метотрексата.

Сообщалось о тяжелых, иногда с летальным исходом, аллергические кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

При лечении псориаза применения метотрексата необходимо ограничивать, вводя его при тяжелой форме псориаза, когда другие формы лечения не эффективны, но только тогда, когда диагноз установлен с помощью биопсии и / или после консультации дерматолога.

В онкологических больных, получавших терапию метотрексатом, были зарегистрированы случаи энцефалопатии и лейкоэнцефалопатии. Это следует учитывать при применении метотрексата с целью лечения неонкологических заболеваний.

Введение метотрексата может приводить к развитию острого энцефалита (воспаление оболочки головного мозга) и острой энцефалопатии (патологические изменения головного мозга) с летальным исходом.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически свободный от натрия.

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, гибель плода, врожденные патологии. Пациентам репродуктивного возраста следует применять эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после лечения. Следует обсудить риск влияния на репродуктивную функцию с пациентками репродуктивного возраста, а их партнерам необходимо предоставить соответствующие рекомендации.

Пациенты пожилого возраста. Поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижаются резервы фолатов, может быть целесообразным снижение доз для пациентов пожилого возраста.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Во время лечения Методжеком® следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с механизмами, поскольку возможно возникновение побочных эффектов со стороны нервной системы (усталость и головокружение).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Исследования показали тератогенное действие метотрексата (препарат вызывал аборт, гибель плода и / или врожденные пороки развития, особенно при применении в I триместре беременности), поэтому его не следует применять беременным. До начала лечения Методжект® следует исключить вероятность беременности.

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после лечения следует применять надежные методы контрацепции.

Если пациентка или партнерша мужчины, который лечится метотрексатом, все же забеременеет, необходимо проконсультироваться со специалистами относительно риска неблагоприятного влияния метотрексата на плод.

Кормления грудью

Метотрексат проникает в грудное молоко в концентрациях, составляющих риск для ребенка, поэтому кормление грудью следует прервать до начала и во время лечения.

Таким образом, метотрексат противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Фертильность

Метотрексат провоцирует овогенетични и сперматогенетични аномалии во время терапии может приводить к расстройствам репродуктивной функции. Такие эффекты могут быть обратимыми при прекращении лечения.

Способ применения и дозы

Назначать Методжект® должны врачи, имеющие опыт работы и которым известны все особенности этого лекарственного средства и механизм его действия.

Методжект® следует вводить 1 раз в неделю.

Пациента следует четко проинформировать, что препарат следует вводить 1 раз в неделю. Желательно установить фиксированный день недели как день инъекции.

Содержимое предварительно заполненного шприца предназначен только для однократного применения.

Раствор Методжекту® для инъекций можно вводить внутримышечно, внутривенно или подкожно (для детей и подростков применять только подкожные или внутримышечные инъекции).

Продолжительность курса лечения определяет врач.

При изменении перорального введения на парентеральное может потребоваться уменьшение дозы метотрексата учитывая разную биодоступность при различных путях введения.

Может быть рассмотрена возможность добавления фолиевой кислоты в текущей схемы лечения.

Взрослые пациенты, больные ревматоидным артритом.

Рекомендованная начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата, которую следует вводить подкожно, внутримышечно или внутривенно 1 раз в неделю. В зависимости от конкретного течения заболевания и переносимости препарата начальную дозу можно постепенно увеличивать на 2,5 мг в неделю. Не следует превышать максимальную недельную дозу 25 мг. Также прием доз, превышающих 20 мг / нед, может сопровождаться значительным увеличением токсичности, особенно угнетением костного мозга. Обычно реакцию на лечение можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения терапевтического эффекта дозу следует постепенно уменьшать до минимальной эффективной поддерживающей дозы.

Дети в возрасте до 16 лет, больные полиартритную форму ювенильного (идиопатического) артрита.

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг / м² / нед. В случае недостаточного действия недельную дозу можно увеличить до 20 мг / м² / нед. В связи с отсутствием достоверной информации о внутривенное применение метотрексата этой группе пациентов метотрексат следует вводить подкожно или внутримышечно.

Данная группа пациентов должна проходить лечение под наблюдением врача-ревматолога, который имеет опыт работы с детьми и подростками.

Больные вульгарный псориаз и псориатический артрит

Рекомендуется вводить парентерально пробную дозу 5-10 мг за 1 неделю до начала лечения с целью выявления идиосинкразийных побочных реакций.

Рекомендованная начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата, которую следует вводить подкожно, внутримышечно или внутривенно 1 раз в неделю. Дозу следует повышать постепенно, но не следует превышать максимальную недельную дозу метотрексата 25 мг. Прием доз, превышающих 20 мг / нед, может сопровождаться значительным увеличением токсичности, особенно угнетением костного мозга. Зазвичай реакцию на лечение можно ожидать примерно через 2-6 недель. После достижения терапевтического эффекта дозу следует снижать постепенно до самой низкой возможной эффективной поддерживающей дозы.

Пациенты с болезнью Крона

- Индукционная терапия.

Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата, следует вводить подкожно, внутримышечно или внутривенно 1 раз в неделю. Реакцию на лечение можно ожидать примерно через 8-12 недель.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза составляет 15 мг препарата, следует вводить подкожно, внутримышечно или внутривенно 1 раз в неделю.

Максимальная недельная доза

Доза может быть увеличена при необходимости, но в целом она не должна превышать максимально рекомендованную недельную дозу 25 мг. В некоторых случаях повышенная доза может быть клинически оправданной, но не должна превышать максимальную еженедельную дозу 30 мг метотрексата, поскольку токсичность.

Пациенты с почечной недостаточностью

Методжект® следует назначать с осторожностью пациентам с нарушенной функцией почек. Дозу следует корректировать следующим образом:

КК (мл / мин)	дозы (%)
≥ 60	100% стандартной дозы

30-59	50% от стандартной дозы
<30	Методжект® противопоказан (см. Раздел «Противопоказания»)

Метотрексат следует назначать с осторожностью или вообще не назначать пациентам с существующим тяжелым заболеванием печени или заболеванием печени в анамнезе, особенно если это заболевание связано со злоупотреблением алкоголем.

Если уровень билирубина > 5 мг / дл (85,5 мкмоль / л), то применение метотрексата противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы для пациентов пожилого возраста в связи с нарушением функции печени и почек, а также уменьшением запасов фолиевой кислоты, наблюдается в пожилом возрасте.

Пациенты, у которых имеется третье пространство жидкости в организме (плевральный выпот, асцит)

Поскольку у пациентов с имеющимся третьим пространством жидкости в организме период полувыведения может удлиняться в 4 раза по сравнению с нормальной продолжительностью, может возникнуть необходимость в уменьшении дозы или, в некоторых случаях, в прекращении введения метотрексата (следует проводить тщательный мониторинг токсичности у таких пациентов).

Дети

Детям и подросткам применяют только подкожные или внутримышечные инъекции.

Метотрексат не рекомендуется к применению детям до 3 лет в связи с отсутствием достаточной информации об эффективности и безопасности.

Методжект® 50 мг / мл не рекомендуется для лечения болезни Крона у детей в связи с отсутствием достаточного опыта его применения этой категории пациентов.

Передозировка

Симптомы передозировки

Случаи передозировки отмечались как после орального, так и после или внутримышечного применения. Также сообщалось о случаях передозировки при ошибочном приеме внутрь метотрексата ежедневно вместо 1 раза в неделю (в виде общей дозы или в виде нескольких отдельных доз). Симптомы, отмечались в таких случаях, в большинстве касались гематологических и желудочно-кишечных реакций. Симптомы включают лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопению, нейтропения, угнетение костного мозга, воспаление слизистых оболочек, стоматит, изъязвления во рту, тошнота, рвота, желудочно-кишечные язвы и кровотечения. В некоторых случаях симптомы интоксикации отсутствуют. Сообщалось о летальных случаях в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

Лечение. Кальциумфолинат представляет собой специфический антидот для нейтрализации токсичных побочных эффектов метотрексата.

При случайной передозировке метотрексата доза кальция фолината должна быть эквивалентной или выше дозу метотрексата, повлекшей передозировки. Кальциумфолинат следует вводить в течение одного часа и продолжать введение, пока уровень метотрексата в сыворотке крови не снизится до 10^{-7} моль / л. При снижении уровня лейкоцитов при приеме низких доз метотрексата, например, 6-12 мг, внутривенно или внутримышечно терапию Кальциумфолинат следует начинать как можно быстрее, с последующим неоднократным приемом препарата (минимум 4 раза) в таких же дозах с интервалом 3-6 часов.

В случае тяжелой передозировки может возникнуть необходимость в гидратации и подщелачивании мочи с целью предотвращения усадки метотрексата и / или его метаболитов в почечных канальцах. Доказано, что ни гемодиализ, ни перитонеальный диализ не улучшает выведение метотрексата. Имеются сообщения об эффективном клиренс метотрексата при проведении экстренного периодического гемодиализа с использованием диализатора с высокой плотностью потока.

У пациентов с ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом, псориазическим артритом или псориазом введение фолиевой или фолиевой кислоты уменьшает токсичность метотрексата (симптомы со стороны желудочно-

кишечного тракта, воспаление слизистой оболочки полости рта, уменьшение выпадения волос и повышение уровня ферментов печени).

Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется проверять содержание витамина B12, поскольку применение фолатов, особенно в лиц старше 50 лет, может маскировать дефицит витамина B12.

Побочные реакции

Наиболее серьезные побочные реакции метотрексата включают угнетение костного мозга, легочной токсичности, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, тромбоэмболию, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Чаще всего встречаются среди побочных реакций желудочно-кишечного тракта, например стоматит, диспепсия, боль в животе, тошнота, потеря аппетита и отклонения показателей функции печени (повышение ALAT, ASAT, билирубина, щелочной фосфатазы). Другими распространенными неблагоприятными реакциями является лейкопения, анемия, тромбоцитопения, головная боль, усталость, сонливость, пневмония, интерстициальный альвеолит / пневмонит, часто связанные с эозинофилией, поражения ротовой полости, диарея, сыпь, эритема и зуд.

Частота и тяжесть побочных реакций зависит от дозы и частоты применения метотрексата. Но даже при низких дозах препарата могут возникнуть серьезные побочные реакции, поэтому важное значение имеет регулярный контроль за пациентом со стороны врача через короткие промежутки времени.

В большинстве случаев побочные реакции имеют обратный характер в случае их раннего обнаружения. При их появлении необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить терапию и принять необходимые меры. Повторное применение терапии метотрексатом проводят с осторожностью, после тщательной оценки необходимости в таком лечении и с усиленным контролем за возможным восстановлением токсичности.

Побочные реакции классифицируются по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1 / 10000$, $< 1/1000$), единичные ($< 1/10000$), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии

Иногда - герпес (Herpes zoster), фарингит;

Одиночные - Herpes-simplex-Hepatitis;

Редко поширени- оппортунистические инфекции (включая хронические инфекции), сепсис (в некоторых случаях могут быть летальными), конъюнктивит.

Частота неизвестна -нокардиоз, гистоплазмоз, криптококковый микоз, диссеминированный Herpes simplex, инфекции, вызванные цитомегаловирусом, включая воспаление легких, реактивации гепатита В и обострения гепатита С.

Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы):

Иногда - зарегистрированные сообщения об отдельных случаях лимфомы, что иногда исчезала после прекращения терапии метотрексатом. В ходе клинических исследований не было установлено, что лечение метотрексатом увеличивает частоту возникновения лимфом.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:

Часто - лейкопения, анемия, тромбоцитопения;

Иногда - панцитопения, лимфопролиферативные заболевания;

Редко - агранулоцитоз, мегалобластная анемия;

Одиночные -тяжкое угнетение функции костного мозга, апластическая анемия;

Частота неизвестна: лимфаденопатия, эозинофилия и нейтропения.

Первыми признаками опасных для жизни осложнений могут быть: боль в горле, язвы слизистой оболочки полости рта, жалобы, подобны, возникающих при гриппе, сильная утомляемость, носовое кровотечение и кровоизлияние в кожу.

Следует немедленно прекратить прием метотрексата при значительном снижении количества эритроцитов.

Со стороны иммунной системы:

Редко - гипогаммаглобулинемия, тяжелые аллергические реакции, анафилактический шок.

Одиночные - гипогаммаглобулинемия;

Частота неизвестна - повышение температуры (требует уточнения относительно бактериальной или грибковой септицемии), иммуносупрессия.

Метаболические нарушения:

Иногда - начальная стадия диабета.

Психические расстройства

Иногда - депрессия, спутанность сознания;

Редко - изменения настроения.

Со стороны нервной системы:

Часто - головная боль, утомляемость, сонливость;

Иногда - гемипарез, головокружение, судороги, депрессия;

Редко - параличи, расстройства речи, включая дизартрию и афазии, спутанность сознания, преходящее нарушение восприятия;

Одиочные - боль, мышечная астения или парестезии конечностей, изменения вкуса (металлический привкус во рту), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич;

Неизвестно - лейкоэнцефалопатия / энцефалопатия.

Со стороны органов зрения:

Редко - нарушение зрения (нечеткость зрения, помутнение зрения), серьезные нарушения зрения неизвестной этиологии;

Одиочные - нечеткость зрения, ретинопатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Иногда - васкулит

Редко - перикардит, тампонада сердца, экссудативный перикардит, артериальная гипотензия, тромбоэмболия (включая артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен, вен сетчатки, тромбофлебит и легочную эмболию);

Со стороны дыхательной системы:

Часто - пневмония, интерстициальный альвеолит / пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией. Симптомы, указывающие на потенциально тяжелое повреждение легких: сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка.

Иногда - фиброз легких, плевральный выпот;

Редко - дыхательная недостаточность, плеврит, фарингит, апноэ, фиброз, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, бронхиальная астма, хронические

обструктивные заболевания легких, плевральный выпот.

Частота неизвестна - носовые кровотечения.

Со стороны пищеварительного тракта:

Очень часто - стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боли в животе, воспаление и образование язв ротовой полости и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата).

Часто - диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата);

Иногда - язвы пищеварительного тракта и кровотечения, энтерит, рвота, панкреатит;

Редко - молотый, гингивит;

Одиночные - гематемезис, кровоизлияния, токсический мегаколон.

В случае возникновения диареи или появления язв во рту и в горле лечение следует прекратить за возможного риска перфорации желудочно-кишечного тракта или геморрагического энтерита.

Со стороны пищеварительной системы:

Очень часто - повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина;

Редко жировой перерождения печени, хронический фиброз печени, цирроз печени (часто встречается, несмотря на нормальные показатели печеночных ферментов), уменьшение уровня альбуминов сыворотки крови.

Редко - острый гепатит, гепатотоксичность;

Одиночные - печеночная недостаточность, острый некроз печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Часто - сыпь, эритемия, зуд;

Иногда - фотосенсибилизация, алопеция, увеличение ревматических узлов, кожные язвы, болезненность псориазных поражений, опоясывающий лишай, гипертиформные высыпания на коже.

Редко - повышенная пигментация кожи, акне, кровоизлияния в кожу, экхимозы, аллергический васкулит;

Одиночные - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), усиленная пигментация, острая паронихия некроз кожи, эксфолиативный дерматит, фурункулез, телеангиэктазии;

Со стороны костно-мышечной системы:

Иногда - артралгия, миалгия, остеопороз;

Редко - переломы в связи с напряжением.

Со стороны мочевыделительной системы:

Иногда - воспаление и образование язв мочевого пузыря, нарушение функции почек, нарушенное мочеиспускание;

Редко - почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушение электролитного баланса, азотемия;

неизвестно - протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы:

Иногда - воспаление и образование язв в пихвиврождении пороки развития плода;

Редко - аборт, олигоспермия, нарушения менструального цикла;

Одиночные - потеря либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла, выделения из влагалища, нарушения овогенеза и сперматогенеза, бесплодие, выделения из влагалища, гинекомастия, аменорея, внутриутробная смерть плода.

Общие нарушения и изменения в месте введения:

Редко - жар, замедленное заживление ран.

Одиночные - повреждение (образование стерильного абсцесса, липодистрофия) в месте введения после внутримышечной или подкожной инъекции.

Частота неизвестна - астения.

При введении метотрексата обычно могут наблюдаться побочные эффекты (ощущение жжения, образование стерильного абсцесса, разрушение жировой ткани) в месте инъекции. Подкожное введение метотрексата переносится хорошо. Наблюдались только незначительные местные кожные реакции, исчезали в процессе лечения.

Отчеты о нежелательных лекарственных реакции

Отчеты о нежелательных лекарственных реакции после регистрации лекарственного средства очень важны. Они позволяют продолжать мониторинг баланса польза / риск лекарственного средства. В случае возникновения каких-либо лекарственных реакций следует сообщить работников здравоохранения.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Предварительно заполненные шприцы хранить при температуре не выше 25 ° C в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке для защиты от света.

Несовместимость

Методжект® не следует смешивать с другими лекарственными средствами или растворителями.

Упаковка

Попередньо заповнені шприци по 0,40 мл (20 мг) Розчин. По 1 шприцу Із вбудованим в него ін'єкційною голка з безбарвного скла (тип І) у контурному чарунковому блістері, разом Із Інструкцією для медичного! Застосування поміщають в коробку з картону пакувальних.

На всі шприци нанесено градування.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Медак гезельшафт фюр клинише Шпециальпрепарате мбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.