

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТРЕКСАТ

Торговое название

МЕТРЕКСАТ

Международное непатентованное название

Methotrexate

Описание

Прозрачный раствор желтого цвета.

Состав

1 мл раствора для инъекций содержит:

Действующее вещество: метотрексат 10 мг/мл.

Один шприц, содержащий 0,75 мл раствора для инъекций, содержит 7,5 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 1,0 мл раствора для инъекций, содержит 10 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 1,25 мл раствора для инъекций, содержит 12,5 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 1,5 мл раствора для инъекций, содержит 15 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 1,75 мл раствора для инъекций, содержит 17,5 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 2,0 мл раствора для инъекций, содержит 20 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 2,25 мл раствора для инъекций, содержит 22,5 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 2,5 мл раствора для инъекций, содержит 25 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 2,75 мл раствора для инъекций, содержит 27,5 мг метотрексата.

Один шприц, содержащий 3,0 мл раствора для инъекций, содержит 30 мг метотрексата.

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

Форма выпуска

Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Антиметаболиты. Аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ

L01BA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, который относится к классу цитотоксических лекарственных средств из группы антиметаболитов. Действует посредством конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, участвующей в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). В результате ингибируется синтез, репарация ДНК и клеточный митоз. Особенно чувствительны к действию метотрексата быстропролиферирующие клетки: опухолевые, эмбриональные, эпителиальные клетки слизистых оболочек.

Точно не установлено, с чем связана эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и ревматоидного артрита (в том числе ювенильного хронического артрита): с противовоспалительным эффектом или иммуносупрессивным. Также не установлено, в какой степени эффективность терапии объясняется вызванным

метотрексатом увеличением экстрацеллюлярной концентрации аденозина в местах воспаления.

При псориазе значительно ускоряется образование эпидермальных клеток кожи по сравнению с нормой. Применение метотрексата замедляет рост эпидермиса, что обосновывает применение препарата при лечении псориаза.

Фармакокинетика

После перорального применения метотрексат поглощается из желудочно-кишечного тракта. При применении в малых дозах (от 7,5 мг/м² до 80 мг/м² поверхности тела), среднее значение биодоступности составляет порядка 70%. Максимальные плазменные концентрации достигаются спустя 1-2 часа. Значения биодоступности при подкожном, внутривенном и внутримышечном применении являются аналогичными. Примерно 50% метотрексата связывается с белками плазмы. Вследствие распределения в тканях организма, обнаруживаются высокие концентрации в форме полиглутаматов в печени, почках и селезенке, в которых метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев. При применении в низких дозах метотрексат проникает в спинномозговую жидкость в минимальных количествах. Средний период полувыведения составляет 6-7 часов и характеризуется высокой вариабельностью (3-17 часов). Период полувыведения может увеличиваться до значений в 4 раза превышающих средние значения у пациентов с дополнительным объемом распределения (плевральный выпот, асцит).

Примерно 10% введенного метотрексата метаболизируется в печени. Основным метаболитом является 7-гидроксиметотрексат, также обладающий терапевтической активностью.

Выводится преимущественно в неизменном виде преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Примерно 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью с выраженной энтерогепатической циркуляцией.

В случае почечной недостаточности выведение значительно замедляется. Нет данных о замедлении выведения метотрексата при печеночной недостаточности.

Показания к применению

Активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов.

Полиартикулярные формы тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) при невозможности достижения адекватного ответа на фоне терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Тяжелые генерализованные формы псориаза, не поддающиеся терапии, при которых невозможно достижение адекватного ответа на стандартную терапию (фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами), а также тяжелый псориазический артрит у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы

Важное предупреждение, касающееся дозирования метотрексата.

При лечении ревматологической патологии и заболеваний кожи метотрексат **должен вводиться не чаще 1 раза в неделю**. Неправильное дозирование метотрексата может привести к развитию тяжелых побочных эффектов, вплоть до летального исхода.

Дозы

Метотрексат может назначаться только врачами, которые знакомы с различными свойствами препарата и его механизмом действия. Метотрексат вводится в виде инъекций один раз в неделю.

Рекомендуется указать определенный день недели в качестве "дня для инъекции".

Рутинное применение должно осуществляться медицинским персоналом. Если позволяет клиническое состояние, в некоторых случаях врач может разрешить самостоятельное введение препарата пациентом. В данных случаях является обязательным подробное обучение пациента, проведенное лечащим врачом, по введению препарата.

Дозы для взрослых пациентов с ревматоидным полиартритом

Рекомендуется проведение пробной дозы парентерально за одну неделю до начала терапии для обнаружения идиосинкразических побочных реакций.

Начальная рекомендуемая доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю, вводимая либо подкожно, либо внутримышечно или внутривенно. В зависимости от выраженности заболевания и от переносимости терапии пациентом, начальная доза может постепенно увеличиваться на 2,5 мг в неделю. Не следует превышать дозу в 25 мг в неделю. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, в особенности с супрессией костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического результата доза постепенно снижается до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дозы для детей и подростков с полиартритными формами ювенильного хронического артрита

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м² поверхности тела/неделю. В случаях, не поддающихся лечению недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² поверхности тела/неделю.

Тем не менее, в случае увеличения дозы рекомендуется увеличение частоты мониторинга лечения.

В связи с ограниченными данными относительно внутривенного применения у детей и подростков, парентеральное применение ограничивается подкожным и внутримышечным введением.

Использование у детей в возрасте <3 лет не рекомендуется в связи с недостаточными данными относительно безопасности и эффективности применения у данной группы пациентов.

Доза для пациентов с псориазом или псориатическим артритом

Рекомендуется введение пробной дозы 5-10 мг парентерально за одну неделю до начала терапии для обнаружения идиосинкразических побочных реакций.

Начальная рекомендуемая доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю, введенная либо подкожно, либо внутримышечно или внутривенно. Доза должна быть увеличена постепенно по мере необходимости, но не следует превышать максимальную недельную дозу в 30 мг метотрексата. Ответ на лечение наступает спустя примерно 2-6 недель. После достижения желаемого терапевтического результата, доза постепенно снижается до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Метотрексат должен использоваться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. Дозы должны быть скорректированы следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от дозы которую следует ввести
> 50	100%
20 - 50	50%
< 20	Не следует использовать метотрексат

Пациенты с печеночной недостаточностью

В случае крайней необходимости, метотрексат следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени в активной форме или в анамнезе, в особенности в связи с потреблением алкоголя. Метотрексат противопоказан, если уровень билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Пожилые пациенты

Нужно рассматривать возможность снижения доз у пожилых пациентов в связи с возрастным снижением функции печени и почек и снижением запасов фолатов.

Использование у пациентов, у которых есть третий участок распределения (плевральный выпот, асцит)

Поскольку период полувыведения метотрексата может быть продлен в 4 раза по сравнению с нормальным значением у пациентов с третьим участком распределения, может потребоваться снижение дозы или в некоторых случаях прекращение применения метотрексата.

Способ применения и продолжительность

Препарат предназначен только для однократного применения.

Метотрексат, раствор для инъекций, можно вводить подкожно, внутримышечно или внутривенно.

У взрослых внутривенное применение должно осуществляться болюсно.

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

Следует избегать любого контакта метотрексата с кожей или со слизистыми оболочками! В случае контаминации пораженный участок необходимо промыть большим количеством воды.

Ревматоидный полиартрит

Ответ на лечение пациентов с ревматоидным артритом обычно наступает спустя 4-8 недель.

Симптомы могут рецидивировать после прекращения лечения.

Псориаз и псориатический артрит

Ответ на лечение наступает спустя 2-6 недель. Лечение продолжается или прекращается в зависимости от клинической картины и от изменения лабораторных показателей.

Примечание

При переходе от перорального применения к парентеральному может потребоваться снижение дозы в связи с различной биодоступностью при различных способах введения.

В соответствии с действующими руководствами по лечению, следует рассмотреть одновременное назначение препаратов фолиевой или фолиновой кислоты.

Побочное действие

Самые частые побочные реакции являются обратимыми, если рано выявлены. Если такие побочные реакции появляются, следует уменьшить дозу или прекратить лечение и принять соответствующие меры. Терапию метотрексатом следует назначать с осторожностью и тщательно оценить необходимость проведения лечения, в особенности учитывать факт возможного рецидива токсичности.

Для обозначения частоты эффектов, далее применяются следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); с неизвестной частотой (которая не может быть определена на основании имеющихся данных).

Могут возникнуть следующие побочные реакции:

Инфекции и заражения: очень редко – сепсис, оппортунистические инфекции (в некоторых случаях могут быть с летальным исходом), инфекции, вызванные *Cytomegalovirus*. Кроме этого, сообщались случаи нокардиоза, гистоплазмоза и криптококковых грибковых инфекций, диссеминированной формы простого герпеса.

Сердечные заболевания: нечасто – перикардит, перикардальный выпот, тампонада сердца.

Гематологические и лимфатические заболевания: часто – лейкопения, тромбоцитопения, анемия; нечасто – панцитопения, агранулоцитоз, гемопэтические расстройства; редко – мегалобластная анемия; очень редко – тяжелое угнетение функции костного мозга, апластическая анемия, увеличение лимфатических узлов, лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые), эозинофилия и нейтропения. Первыми признаками этих осложнений, опасных для жизни, являются лихорадка, боль в горле, язвы в полости рта,

гриппоподобные симптомы, носовое кровотечение и кровоизлияния в кожу. Использование метотрексата должно быть немедленно прекращено, если количество кровяных клеток значительно снижается.

Нарушения иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, анафилактический шок; очень редко – иммуносупрессия, гипогаммаглобулинемия, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – сахарный диабет.

Психические расстройства: нечасто – депрессия; редко – расстройства настроения; очень редко – бессонница.

Расстройства нервной системы: часто – головная боль, чувство усталости, сонливость; нечасто – головокружение, судороги; очень редко – боль, мышечная слабость или онемение в конечностях, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), острый асептический менингит с менингизмом (паралич, рвота).

Заболевания глаз: редко – тяжелые нарушения зрения; очень редко – конъюнктивит, ретинопатия.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (в том числе кисты и полипы): нечасто – отдельные случаи возникновения лимфом, которые уменьшаются при прекращении лечения метотрексатом.

В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает частоту случаев лимфом.

Сосудистые заболевания: нечасто – васкулит (в качестве острых токсических симптомов); редко – снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения (в том числе тромбоз сосудов головного мозга и артериальный тромбоз, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз ретинальных вен, легочная эмболия).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – легочные осложнения вследствие интерстициального альвеолита / пневмонита и летальный исход связанный с этим (независимо от дозы и продолжительности лечения метотрексатом). Типичными симптомами являются: одышка, сухой раздражающий кашель, одышка, прогрессирующая в одышку в покое, боль в груди, лихорадка. Если наблюдаются такие осложнения, прекращается немедленно применение метотрексата и исключаются инфекции (в том числе пневмония). Нечасто – фиброз легких; редко – фарингит, апноэ, реакции бронхиальной астмы с кашлем, одышка и аномальные результаты тестов функций легких; очень редко – пневмония с *Pneumocystis carinii* и другие инфекции легких, затрудненное дыхание, обструктивные заболевания легких, плевральный выпот; частота неизвестна – носовое кровотечение, альвеолярные геморрагии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, воспаление слизистой оболочки рта и горла и образование язв (особенно в первые 24-48 часов после применения метотрексата), стоматит, диспепсия; часто – диарея (особенно в первые 24-48 часов после применения метотрексата); нечасто – язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта; редко – энтерит, мелена, гингивит, мальабсорбция; очень редко – рвота кровью, токсический мегаколон.

Гепатобилиарные заболевания: очень часто – повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза и билирубин); нечасто – возникновение стеатоза, фиброза и цирроза печени (появляются часто даже при регулярном мониторинге нормальных значений ферментов печени), снижение сывороточного альбумина; редко – острый гепатит и гепатотоксичность; очень редко – реактивация хронического гепатита, острая дистрофия печени, печеночная недостаточность.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки: часто – экзантема, эритема, зуд; нечасто – крапивница, фотосенсибилизация, повышенная пигментация кожи, выпадение волос, аномальное заживление ран, увеличение ревматических узлов, опоясывающий лишай, болезненные поражения псориазических бляшек (псориазические бляшки могут обостриться из-за УФ излучения в сочетании с лечением метотрексатом), тяжелые токсические реакции, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, синдром Стивенса-

Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); редко – изменения пигментации ногтей, онихолизис, петехии, экхимозы, мультиформная эритема, эритематозная кожная сыпь; очень редко – острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазии, гидраденит.

Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто – артралгия, миалгия, остеопороз; редко – стрессовые переломы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – воспаление и изъязвление мочевого пузыря (возможно с гематурией), дизурия; редко – почечная недостаточность, олигурия, анурия, азотемия; очень редко – протеинурия.

Общие расстройства и реакции в месте введения: нечасто – после внутримышечного применения метотрексата в месте инъекции могут появиться местные побочные реакции (жжение) или повреждение тканей (образование стерильных абсцессов, разрушение жировых отложений); очень редко – лихорадка.

Подкожное введение метотрексата показывает хорошую местную переносимость. До сегодняшнего дня были замечены только легкие местные реакции, которые сократились во время лечения.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – воспаление и изъязвление влагалища; редко – олигоспермия, нарушения менструального цикла; очень редко – снижение либидо, импотенция, вагинальные выделения, бесплодие, гинекомастия. Частота и тяжесть побочных реакций зависят от дозы и частоты применения. Поскольку тяжелые побочные реакции могут возникнуть и при низких дозах, крайне важно, чтобы пациенты проходили врачебное обследование регулярно и с короткими интервалами времени.

Противопоказания

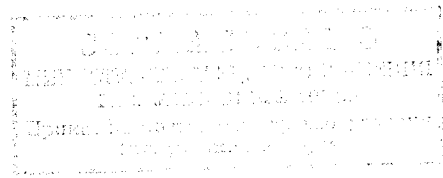
- гиперчувствительность к метотрексату или к любому из вспомогательных веществ данного лекарственного средства;
- тяжелое нарушение функции печени (повышение концентрации билирубина >5 мг/дл ($85,5$ мкмоль/л));
- злоупотребление алкоголем;
- тяжелое нарушение функции почек (снижение клиренса креатинина < 20 мл/мин или повышении концентрации креатинина более 2 мг/дл);
- дискразии крови, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения и выраженная анемия;
- иммунодефицит;
- серьезные, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез или ВИЧ-инфекция;
- стоматит, язва ротовой полости и диагностированная активная язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта;
- беременность, кормление грудью;
- одновременная иммунизация живыми вакцинами.

Передозировка

Симптомы передозировки

Токсическое действие метотрексата влияет на кроветворную систему и на желудочно-кишечный тракт. Симптомы включают лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, угнетение костного мозга, мукозит, стоматит, изъязвление полости рта, тошноту, рвоту, желудочно-кишечные язвы и кровотечения. Некоторые пациенты не проявляли признаков передозировки.

Существуют сведения о случаях смерти в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.



Лечение при передозировке

Фолинат кальция является специфическим антидотом для нейтрализации токсических эффектов метотрексата.

При случайной передозировке дозу фолината кальция равную или превышающую дозу метотрексата следует вводить внутривенно или внутримышечно в течение часа, продолжая далее, пока концентрация метотрексата в сыворотке крови не достигнет значения менее 10^{-7} моль/л.

В случае значительной передозировки может понадобиться гидратация организма и подщелачивание мочи для предотвращения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечные каналы. Было продемонстрировано что ни гемодиализ, ни перитонеальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным хроническим артритом, псориазическим артритом или псориазом применение фолиевой или фолиновой кислоты может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, воспаление полости рта, выпадение волос и увеличение уровня печеночных ферментов). Перед использованием лекарственных средств, содержащих фолиевую кислоту, рекомендуется мониторинг концентрации витамина В₁₂, поскольку фолиевая кислота может маскировать наличие дефицита витамина В₁₂, в особенности у взрослых старше 50 лет.

Меры предосторожности

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат следует применять один раз в неделю, а не ежедневно.

Неправильное применение метотрексата может привести к серьезным побочным реакциям, в том числе с летальным исходом.

Пациенты, проходящие лечение, должны быть под надлежащим наблюдением, чтобы признаки возможного токсического воздействия или побочных реакций выявлялись и оценивались без замедления. Метотрексат должен назначаться только врачом, имеющим достаточные знания и опыт проведения антиметаболической терапии.

В связи с риском появления тяжелых токсических реакций, или даже летальных, пациент должен быть полностью проинформирован врачом о возможных рисках (в том числе признаки и симптомы токсичности) и рекомендуемых мерах предосторожности. Они должны быть проинформированы относительно необходимости незамедлительной консультации при появлении признаков токсичности, а также о необходимости отслеживания признаков интоксикации (в том числе общие лабораторные анализы).

Дозы, которые превышают 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, в особенности супрессией костного мозга.

Сообщалось, что метотрексат вызывает у человека нарушение фертильности, олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорею во время лечения и в течение короткого периода после его прекращения. Кроме этого, метотрексат вызывает у человека эмбриотоксичность, аборт и фетальные дефекты. Следует обсудить возможные репродуктивные риски с пациентами мужского и женского пола с репродуктивным потенциалом.

Мужчины, получающие лечение метотрексатом, не должны производить потомство во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после этого. Поскольку метотрексат может вызвать серьезные и потенциально необратимые нарушения сперматогенеза, мужчины должны проконсультироваться с врачом относительно сохранения спермы перед началом терапии.

Рекомендуемые исследования и меры безопасности

Перед началом терапии метотрексатом или возобновлением терапии после временного прекращения:

Полный общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и лейкоцитов, биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При наличии клинических показаний следует провести тесты на туберкулез и гепатит.

Во время лечения – еженедельно в течение первых двух недель, затем один раз в две недели в первый месяц, далее в зависимости от количества лейкоцитов и стабильности пациента не реже одного раза в месяц в течение следующих шести месяцев и далее один раз в 3 месяца:

1. Обследование полости рта и глотки для обнаружения изменений слизистой оболочки.
2. Полный общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и лейкоцитов.

Любое значительное снижение количества белых кровяных клеток и тромбоцитов предполагает немедленное прекращение применения лекарственного средства и проведение адекватной поддерживающей терапии. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах, указывающих на наличие инфекции. Пациенты, которые используют одновременно гематотоксические препараты (например, лефлуномид) должны быть под тщательным наблюдением в том, что касается контроля показателей крови и числа тромбоцитов.

Во время длительного лечения метотрексатом следует проводить биопсию костной ткани.

3. Исследования функции печени:

Особое внимание следует уделять проявлению симптомов гепатотоксичности. Лечение не должно быть начато или должно быть прервано, если в ходе проведения соответствующих обследований были выявлены нарушения функции печени или биопсии печени. Такие аномальные результаты приходят в норму в течение двух недель, после чего лечение можно возобновить.

В случае стойкого увеличения значений ферментов печени следует снизить дозу или прекратить лечение.

Не следует применять другие гепатотоксические препараты во время лечения метотрексатом без крайней необходимости. Следует избегать потребления алкоголя. Необходимо проводить тщательное наблюдение уровня печёночных ферментов у пациентов, которые используют одновременно другие гепатотоксические препараты (например, лефлуномид).

4. Контроль функции почек и анализов мочи:

В случае увеличения сывороточного креатинина дозу следует уменьшить. В случае увеличения креатининемии, превышающей 2 мг/дл, лечение метотрексатом противопоказано. В случае возможной почечной недостаточности (например, у пожилых людей) необходимо более тщательное наблюдение. Также это относится к случаям одновременного применения лекарственных средств, которые влияют на выведение метотрексата, вызывают поражение почек (например, нестероидные противовоспалительные препараты) или которые могут влиять на систему кроветворения. В присутствии факторов риска, таких как почечная недостаточность, одновременный прием нестероидных препаратов не рекомендуется. Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Дыхательная система

Пациенты с симптомами ухудшения функции легких должны быть обследованы, в случае необходимости должны быть проведены соответствующие тесты. Могут возникнуть острые или хронические интерстициальные пневмонии, часто приводящие к эозинофилии или летальному исходу. Типичные симптомы поражения органов дыхания включают затрудненное дыхание, кашель (особенно сухой непродуктивный кашель), боль в груди и

лихорадку, при которых пациенты должны быть обследованы при каждом последующем визите. Пациенты должны быть проинформированы относительно риска пневмонита и уведомлять лечащего врача при появлении постоянного кашля или затрудненного дыхания. Кроме того, на фоне применения метотрексата при ревматических и других аутоиммунных заболеваниях, сообщалось о случаях развития легочных альвеолярных геморрагий. Эта нежелательная реакция может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение, следует рассмотреть возможность проведения срочного обследования для подтверждения диагноза. Поражение легких (пневмонит) на фоне терапии метотрексатом может развиваться на любых сроках терапии, при использовании лекарственного средства в любых дозах (даже таких низких, как 7,5 мг (0,75 мл раствора для инъекций) в неделю) и может быть не полностью обратимым.

Следует немедленно прекратить применение метотрексата у пациентов с симптомами поражения легких, и они должны быть под тщательным наблюдением для исключения наличия инфекций и опухолей. Если подозреваются болезни легких, вызванные метотрексатом, следует начать терапию кортикостероидами, и лечение метотрексатом не должно быть возобновлено.

Симптомы поражения легких требуют быстрой диагностики и прекращения лечения метотрексатом. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, такие как пневмонит, могут возникнуть в острой форме на любом этапе лечения.

Во время лечения метотрексатом могут появиться оппортунистические инфекции, включающие пневмонию с *Pneumocystis carinii*, которая может иметь летальный исход. Если у пациента проявляются симптомы поражения легких, следует учитывать диагноз пневмонии с *Pneumocystis carinii*.

Необходимо тщательное наблюдение пациентов с легочной недостаточностью, в случае наличия хронических инфекций в стадии ремиссии (например, герпес, опоясывающий лишай, гепатит В или С) в связи с их возможным обострением.

6. Воздействие на иммунную систему:

Метотрексат может влиять на ответ на вакцинацию и результаты иммунологических тестов. Не следует одновременно назначать вакцинацию живыми вакцинами.

У пациентов, которым назначают небольшие дозы метотрексата, могут появиться злокачественные лимфомы. В данном случае лечение должно быть прекращено. Если не появляются признаки спонтанной ремиссии лимфомы, необходимо начать цитотоксическую терапию.

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в организме (третий участок), таким как асцит или плевральный экссудат, период полувыведения метотрексата увеличивается. Больным с клиническими проявлениями асцита и плеврального экссудата необходимо дренирование выпота перед началом применения метотрексата.

Заболевания, которые вызывают обезвоживание, такие как рвота, диарея, стоматит могут увеличить токсичность метотрексата в связи с высокими плазменными концентрациями. В данных случаях использование метотрексата должно быть прекращено, пока симптомы не исчезнут.

Очень важно идентифицировать пациентов с увеличенной концентрацией метотрексата в течение 48 часов после введения препарата, поскольку в этом случае токсичность метотрексата может быть обратима.

Диарея и язвенный стоматит требуют прекращения терапии. В противном случае есть угроза развития геморрагического энтерита и летального исхода от кишечной перфорации. Если появляется рвота с кровью, темный цвет кала или кровь в кале, лечение должно быть прекращено.

Препараты с витаминами или другие лекарственные средства, которые содержат фолиевую или фолиновую кислоту, или их производные могут снизить эффективность метотрексата.

Радикационный дерматит и солнечные ожоги могут появиться во время терапии метотрексатом (реакции реактивации).

Псориазические поражения могут усугубляться при сочетании УФ излучения с применением метотрексата.

Использование у детей в возрасте <3 лет не рекомендуется.

Данный препарат содержит натрий в количестве не превышающей 1 ммоль (23 мг) на дозу, то есть он практически не содержит натрия.

Применение во время беременности и в период лактации

Беременность

Метотрексат противопоказан во время беременности.

В исследованиях на животных было обнаружено, что метотрексат оказывает токсические эффекты на репродуктивную функцию, особенно в первый триместр беременности. Было продемонстрировано, что метотрексат оказывает тератогенное действие; сообщались случаи гибели плода и/или врожденных пороков развития. В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Женщины должны избегать беременности во время терапии метотрексатом. Половозрелые пациенты (мужчины и женщины) должны использовать эффективные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и еще в течение 6 месяцев после его прекращения. Если все-таки наступает беременность во время лечения, пациента следует проинформировать относительно риска побочного воздействия лечения на плод.

Лактация

Поскольку метотрексат выделяется с грудным молоком и может вызвать токсические реакции у грудных детей, лечение противопоказано во время кормления грудью.

Если лечение метотрексатом абсолютно необходимо в период кормления грудью, следует прекратить кормление до начала лечения.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Метотрексат оказывает незначительное или умеренное воздействие на способность управлять автотранспортом или работать с техникой. Лечение метотрексатом может оказывать влияние на центральную нервную систему (симптомы усталости и рассеянности).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях на животных нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе салициловая кислота, привели к снижению канальцевой секреции метотрексата и, как следствие, к увеличению его токсического эффекта. Однако, в клинических исследованиях, в которых НПВП и салициловая кислота назначались пациентам с ревматоидным полиартритом одновременно с препаратом, не было обнаружено увеличения побочных реакций. Лечение ревматоидного полиартрита такого рода лекарственными средствами может быть продолжено во время терапии низкими дозами метотрексата, но только под тщательным наблюдением врача.

Регулярное потребление алкоголя и дополнительное применение гепатотоксических лекарственных средств увеличивает вероятность развития токсических эффектов метотрексата.

Применение препаратов с дополнительным гематотоксическим эффектом (например, метамизол) увеличивает вероятность серьезных гематотоксических эффектов метотрексата. Следует учитывать фармакокинетические взаимодействия между метотрексатом, противосудорожными препаратами (снижают концентрацию метотрексата в крови) и 5-фторурацилом (увеличивает $t_{1/2}$ 5-фторурацила).

Салицилаты, фенилбутазон, фенитоин, барбитураты, транквилизаторы, оральные контрацептивы, тетрациклины, производные амидопирина, сульфонамиды и п-аминобензойная кислота повышают биодоступность метотрексата (косвенное увеличение дозы).

Пробенецид и слабые органические кислоты, могут также уменьшить канальцевую секрецию метотрексата и таким образом вызвать косвенное увеличение дозы.

Антибиотики, такие как пенициллины, гликопептиды, сульфонамиды, цiproфлоксацин и цефалотин могут – в единичных случаях – снизить клиренс метотрексата и таким образом могут привести к повышенной сывороточной концентрации метотрексата.

Антибиотики с пероральным применением, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и невсасывающиеся антибиотики широкого спектра могут снизить кишечную абсорбцию метотрексата или препятствовать энтерогепатической циркуляции посредством ингибирования кишечной флоры или супрессии бактериального метаболизма.

При лечении препаратами, которые влияют на костный мозг (например, сульфонамиды, триметоприм / сульфаметоксазол, хлорамфеникол, приметамин), следует учитывать основной риск гематопозитических расстройств.

Одновременный прием лекарственных средств, которые вызывают дефицит фолатов (например, сульфонамиды, триметоприм / сульфаметоксазол) может вызвать увеличение токсичности метотрексата. Поэтому, особое внимание следует уделять пациентам с существующим дефицитом фолиевой кислоты.

Одновременное применение метотрексата и других противоревматических лекарственных средств (например, соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин), как правило, не вызывает увеличения токсического эффекта метотрексата.

Сочетание метотрексата с сульфасалазином может увеличить концентрацию метотрексата посредством ингибирования синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином, в результате чего повышается риск появления побочных реакций, которые наблюдались у небольшого количества пациентов в некоторых исследованиях.

Одновременное применение метотрексата и омепразола привело к снижению почечной элиминации метотрексата. Только в одном случае, когда метотрексат применялся вместе с пантопразолом, было замечено ингибирование почечного выведения метаболита 7-гидроксиметотрексата, который проявлялся миалгиями и судорогами.

Следует избегать чрезмерного потребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, напитки, содержащие кофеин, черный чай) на время лечения метотрексатом, поскольку эффективность метотрексата может быть снижена за счет возможного взаимодействия между метотрексатом и метилксантинами на уровне аденозиновых рецепторов. Совместное использование метотрексата и лефлуномида может увеличить риск развития панцитопении. Метотрексат увеличивает плазменные концентрации меркаптопуринов. При их сочетании может потребоваться коррекция доз.

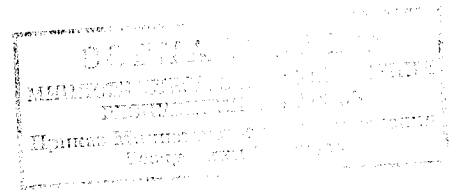
Необходимо с осторожностью применять метотрексат в комбинации с иммуномодуляторами при проведении ортопедических операций, когда велика вероятность инфицирования.

Анестетики или оксид азота усиливают действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты и приводят к миелосупрессии и стоматиту. Они могут быть снижены посредством применения кальция фолината.

Колестирамин может увеличить непочечную экскрецию метотрексата посредством прерывания энтерогепатической циркуляции.

Следует учитывать уменьшение клиренса метотрексата в случае комбинации с цитотоксическими препаратами.

Лучевая терапия, проведенная во время лечения метотрексатом, может увеличить риск некроза мягких тканей или костей.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке для защиты от света.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл или 3,0 мл раствора для инъекций в преднаполненном шприце из бесцветного стекла.

По одному преднаполненному шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку.

По одной контурной ячейковой упаковке вместе с иглой для инъекций помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

"К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.", Румыния, Илфов, 075100 г. Отопень, ул. Ероилор, №1А /
СООО "Лекфарм", Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, Тел./факс:
(01774)-53801 E-mail: office@lekpharm.by