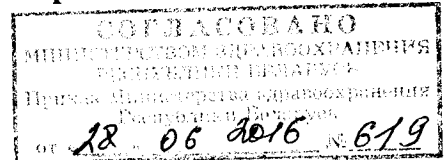


ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

Методжект
(Metoject)



Торговое название препарата: Методжект.

Международное непатентованное название: метотрексат (methotrexate).

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав

1мл препарата содержит:

Активное вещество: метотрексат 10 мг.

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

Описание

Прозрачная жидкость желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, антиметаболиты.

Код АТХ: L01BA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

Наряду с противоопухолевым обладает иммуносупрессивным действием.

Остается невыясненным, чем обусловлена эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и ревматоидного артрита (в том числе ювенильного хронического артрита): его противовоспалительным или иммуносупрессивным действием.

Также не установлено, в какой степени эффективность терапии объясняется вызванным метотрексатом увеличением внеклеточной концентрации аденозина в местах воспаления.

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

Фармакокинетика

Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы.

После распределения в тканях высокие концентрации метотрексата в форме полиглутаматов обнаруживаются в печени, почках и особенно в селезенке, в которых метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

При применении в малых дозах проникает в спинномозговую жидкость лишь в минимальных количествах.

Период полувыведения составляет в среднем 6-7 ч. и характеризуется высокой вариабельностью (3-17 ч.).

Время полувыведения может увеличиваться до величин в 4 раза превышающих средние значения у пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита).

Около 10 % введенной дозы метаболизируется в печени, основной метаболит – 7-гидроксиметотрексат, также обладающий некоторой фармакологической активностью. Выводится преимущественно в неизменном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

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

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению

- Тяжело протекающий, активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов.
- Полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
- Тяжелые генерализованные формы псориаза, особенно бляшечного типа, и псориазический артрит у взрослых пациентов, не отвечающие на обычную терапию.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата.
- Выраженное нарушение функции печени (см. также раздел «Способ применения и дозы»).
- Алкоголизм.
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин, см. также раздел «Способ применения и дозы»).
- Нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия.
- Тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции или иные синдромы иммунодефицита.
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе.
- Беременность и период кормления грудью.
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Методжект противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

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

Ограниченное применение у беременных женщин привело к увеличению частоты (1:14)

пороков развития (череп, сердечно-сосудистой системы и конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Женщинам во время лечения метотрексатом необходимо воздерживаться от беременности.

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

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

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

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

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

Применение у детей

Использование Методжекта у детей младше 3 лет не рекомендуется, поскольку нет достаточных данных об эффективности и безопасности препарата в этой возрастной группе.

Особенности применения препарата у детей до 16 лет с полиартритной формой ювенильного хронического артрита приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом, специализирующемся на лечении детей и подростков.

Способ применения и дозировка

Методжект назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Для введения препарата подкожно, внутримышечно или внутривенно необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Лекарственное средство следует применять один раз в неделю.

Врач может установить для пациента день введения препарата, указав его в рецепте.

Общую продолжительность лечения определяет врач.

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

Режим дозирования у взрослых пациентов с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата и вводится один раз в неделю подкожно, внутримышечно или внутривенно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости метотрексата пациентом начальная доза может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза не должна превышать 25 мг в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель применения препарата. Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь подавлением функции костного мозга.

После достижения терапевтического эффекта следует постепенно уменьшить дозу до минимальной эффективной поддерживающей дозы.

В каждом конкретном случае длительность терапии определяется врачом, длительность использования препарата может превышать 10 лет.

Режим дозирования у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

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

Рекомендуемая начальная доза метотрексата составляет 7,5 мг один раз в неделю подкожно, внутримышечно или внутривенно. Дозу следует постепенно увеличить, но она 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 снижена до минимальной эффективной поддерживающей дозы.

Применение при почечной недостаточности

Методжект должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек. Доза метотрексата должна быть скорректирована, как указано в таблице.

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

Применение при печеночной недостаточности

Методжект следует применять с большой осторожностью у пациентов с имеющимся в настоящее время или имевшимся в прошлом поражением печени, особенно связанным с приемом алкоголя. Метотрексат противопоказан при повышении уровня билирубина более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Применение у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста может возникнуть необходимость снижения дозы метотрексата в связи с ухудшением функции печени и почек, а также возрастным снижением запаса фолатов в организме.

Применение у пациентов при наличии выпота в полостях (плевральный выпот, асцит)

Период полувыведения метотрексата у таких пациентов может увеличиться в 4 раза по сравнению с нормальным, поэтому может потребоваться снижение дозы вплоть до отмены препарата.

Режим дозирования у детей до 16 лет с полиартрической формой ювенильного хронического артрита

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м² площади поверхности тела один раз в неделю. Доза может быть увеличена до 20 мг/м² площади поверхности тела в неделю. При этом следует увеличить частоту обследований пациента для выявления нежелательных реакций препарата.

Из-за ограниченности данных, касающихся подкожного и внутривенного применения метотрексата в педиатрии, использование его у детей с ювенильным хроническим артритом следует ограничить только внутримышечным способом введения!

Примечание:

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

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

Побочное действие

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

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Часто: язвы в полости рта, диарея.

Нечасто: фарингит, энтерит, рвота.

Редко: эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Очень редко: рвота с примесью крови, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, токсический мегаколон.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности трансаминаз.

Нечасто: цирроз, фиброз и жировая дистрофия печени, снижение концентрации сывороточного альбумина.

Редко: острый гепатит.

Очень редко: печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: экзантема, эритема, кожный зуд.

Нечасто: фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узелков, опоясывающий лишай, васкулит, герпетический дерматит, крапивница.

Редко: усиленная пигментация, угревая сыпь, экхимозы.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: прогрессирование сахарного диабета.

Нарушения со стороны сердца

Редко: перикардит, перикардиальный выпот, перикардиальная тампонада.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: снижение артериального давления, тромбоемболические осложнения (в т.ч. артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость.

Нечасто: головокружение, спутанность сознания, депрессия.

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

Частота неизвестна: лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушение зрения, конъюнктивит.

Очень редко: ретинопатия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

Очень редко: повреждения кожных покровов и окружающих тканей (образование стерильного абсцесса, липодистрофия) в месте внутримышечного или подкожного введения метотрексата.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

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

Нарушения со стороны системы кроветворения

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

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

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: воспаление и изъязвление влагалища.

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

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз.

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

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

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

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

Передозировка

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

Были получены сообщения о случаях передозировки, иногда со смертельным исходом, вследствие ошибочного ежедневного приема недельной дозы метотрексата внутрь вместо рекомендованного применения один раз в неделю. В этих случаях чаще сообщалось о гематологических и желудочно-кишечных реакциях.

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

При случайной передозировке - в течение первого часа после введения метотрексата должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза специфического антидота - препаратов фолиниевой кислоты, равная или превышающая дозу метотрексата. Далее по мере необходимости введение препаратов фолиниевой кислоты должно быть продолжено до достижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10^{-7} моль/л.

В случае значительной передозировки для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах проводят гидратацию организма и подщелачивание мочи, что ускоряет выведение метотрексата. Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

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

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

Антибиотики для внутреннего применения

При применении внутрь тетрациклины, хлорамфеникол и невсасывающиеся из желудочно-кишечного тракта антибиотики широкого спектра действия могут влиять на внутрипеченочную циркуляцию метотрексата за счет угнетения кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

Антибактериальные препараты

Антибиотики, такие как пенициллины, гликопептиды, ципрофлоксацин, цефалотин, а также сульфаниламиды 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.

Лекарственные препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы

Метотрексат связывается с белками плазмы, причем связанный метотрексат может замещаться другими препаратами, хорошо связывающимися с белками, такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины, тетрациклины, хлорамфеникол, парааминобензойная кислота, противовоспалительные препараты. Одновременное применение метотрексата с такими препаратами может привести к усилению токсичности метотрексата.

Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и 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, сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного угнетения кроветворения.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

Одновременное назначение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма-сульфаметоксазола) может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность в назначении таких препаратов во избежание развития дефицита фолиевой кислоты.

Лекарственные препараты, содержащие фолиевую и фолиниевую кислоты

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

Прочие противоревматические препараты

Как правило, при одновременном применении метотрексата с препаратами золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином усиления токсического действия метотрексата не наблюдается.

Сульфасалазин

Комбинация метотрексата с сульфасалазином может повышать эффективность метотрексата и, как результат, усиливать побочные эффекты, связанные с подавлением синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином. Однако, такие побочные эффекты наблюдались лишь в отдельных редких случаях в ходе нескольких исследований.

Меркаптопурин

Метотрексат повышает концентрацию меркаптопурина в плазме, поэтому при одновременном применении метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина.

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном назначении ингибиторов протонного насоса (таких как омепразол, пантопразол) может изменяться выведение метотрексата.

Одновременное применение метотрексата и омепразола приводило к увеличению времени выведения метотрексата почками. Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата, что сопровождалось миалгией и тремором, при одновременном применении метотрексата и пантопразола.

Теofilлин

Метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. При одновременном назначении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови.

Кофеин- и теофиллин содержащие напитки

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

Фармацевтическая несовместимость

Совместимость с другими препаратами, применяемыми парентерально, не изучалась.

Не следует смешивать Методжект с другими лекарственными средствами и растворителями.

Меры предосторожности

Врач может установить для пациента день введения препарата, указав его в рецепте.

Пациенты должны быть проинформированы о важности соблюдения применения один раз в неделю.

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

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

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

Ввиду возможного развития тяжелых, или даже фатальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью информированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом должен быть выполнен полный общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При необходимости – тесты на туберкулез и гепатит.

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее – не реже одного раза в два месяца) необходимо проводить:

1. Осмотр полости рта и глотки для выявления изменений на слизистой оболочке.

2. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

Подавление кроветворения может развиваться резко, и при применении препарата в малых дозах. Любое значительное снижение числа лейкоцитов или тромбоцитов требует немедленной отмены лекарственного препарата и назначения поддерживающей терапии. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать обо всех признаках и симптомах, указывающих на возникновение инфекции. У пациентов, одновременно принимающих препараты, подавляющие кроветворение (например, лефлуномид), должны тщательно контролироваться показатели общего анализа крови (лейкоциты и лейкоцитарная формула, тромбоциты).

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 нарушений функций, выявленных в ходе обследования функции печени или при ее биопсии, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе лечения. Обычно такие нарушения приходят в норму в течение двух недель после прерывания терапии, 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.

Необходимо учитывать индивидуальность каждого случая и отличать пациентов с отсутствием факторов риска и пациентов с такими факторами риска, как: избыточное употребление алкоголя до лечения, устойчивое повышение уровня ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственная предрасположенность к заболеваниям печени, сахарный диабет, ожирение, применение значительных доз гепатотоксичных препаратов или химических средств и продолжительное лечение метотрексатом в кумулятивной дозе 1,5 г и более в анамнезе.

Контроль печеночных ферментов в сыворотке крови: у 13 - 20 % пациентов сообщалось о временном превышении верхней границы нормального уровня трансаминаз в два или три раза. В случае устойчивого повышения уровня печеночных ферментов должен быть рассмотрен вопрос о снижении дозы или прекращении лечения.

По причине возможного токсического воздействия на печень во время лечения метотрексатом не должны приниматься другие гепатотоксичные лекарственные средства *за исключением случаев очевидной необходимости*; также следует избегать употребления алкоголя. У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные или угнетающие кроветворение препараты (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать уровень печеночных ферментов и показатели общего анализа крови.

4. Контроль функции почек и анализ мочи.

Поскольку метотрексат выводится в основном почками, в случае недостаточности функции почек следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме, что способно привести к проявлению серьезных побочных эффектов.

При снижении функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) контрольные обследования следует проводить чаще.

Также это относится к случаям одновременного приема препаратов, влияющих на выведение метотрексата, и препаратов, способных привести к поражению почек (например, нестероидных противовоспалительных средств), а также препаратов, приводящих к нарушению системы кровотока. Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы.

Требуется настороженность в отношении симптомов нарушения функции легких и, при необходимости, выполнение соответствующих функциональных тестов.

Легочные симптомы (особенно сухой непродуктивный кашель) или неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении и требуют прерывания лечения и тщательного обследования. Может развиваться острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто ассоциирующийся с эозинофилией в крови. Сообщалось о случаях смерти вследствие этого осложнения. Поражение легких у пациентов, получающих метотрексат, проявляется лихорадкой, кашлем, одышкой, гипоксемией, инфильтратами на рентгенограмме грудной клетки. Необходимо исключить инфекционную природу пневмонита.

Поражение легких требует быстрого выявления и прекращения введения метотрексата. Оно может развиваться при использовании любых доз препарата.

6. Вследствие влияния на иммунную систему метотрексат может ослаблять ответ на вакцинацию и влиять на результат иммунологических тестов. Особую осторожность необходимо проявлять при наличии неактивных, хронических инфекций (например опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) в связи с возможностью их активации. При терапии метотрексатом не должна проводиться вакцинация живыми вакцинами.

У пациентов, получающих метотрексат в низких дозах, могут развиваться злокачественные лимфомы; в этом случае терапия должна быть прекращена. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитостатической терапии.

Имеются сообщения о редких случаях развития острой мегалобластной панцитопении при одновременном с метотрексатом приеме препаратов, нарушающих метаболизм фолатов, таких как триметоприм/сульфаметоксазол.

Воздействие ультрафиолетового облучения во время терапии метотрексатом может вызвать фотодерматит и ожоги кожи, а также спровоцировать обострение псориаза.

Выведение метотрексата снижено у больных с наличием жидкости в полостях (асцит, плевральный выпот). Такие пациенты нуждаются в особо тщательном контроле токсичности, и требуется снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение введения метотрексата. До начала лечения метотрексатом необходимо удалить жидкость из полостей.

Диарея и язвенный стоматит могут быть токсическим проявлением и требуют прерывания терапии, поскольку может развиваться геморрагический энтерит с летальным исходом вследствие перфорации кишечника.

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

Применение метотрексата для лечения псориаза должно быть ограничено тяжелой формой заболевания, не отвечающей на другие виды терапии, но только тогда, когда диагноз установлен с помощью и/или после консультации дерматолога.

Сообщалось о развитии энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии у онкологических больных, получавших метотрексат, и нельзя исключить вероятность развития этого осложнения у неонкологических больных, получающих этот препарат.

Одна доза данной лекарственной формы метотрексата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), что позволяет считать ее не содержащей натрия.

Перед началом терапии препаратом Методжект следует подтвердить отсутствие беременности. Метотрексат эмбриотоксичен, вызывает выкидыши и аномалии развития плода у человека. В период применения метотрексат повреждает сперматогенез и овогенез, что приводит к снижению способности к зачатию. Эти эффекты обратимы после прекращения терапии. Во время лечения метотрексатом и в течение, по крайней мере, шести месяцев после его окончания мужчинам и женщинам следует применять методы эффективной контрацепции. Пациенты детородного возраста и их партнеры должны быть надлежащим образом проинформированы о возможных последствиях для детородной функции, связанных с применением метотрексата.

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

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Поскольку метотрексат способен оказывать влияние на центральную нервную систему (ощущение усталости, сонливость, головокружение), пациентам, применяющим препарат, следует воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Упаковка

Раствор для инъекций 10 мг/мл.

По 7,5мг/0,75мл, 10мг/1мл, 15мг/1,5мл, 20мг/2мл или 25мг/2,5мл в градуированном шприце из нейтрального бесцветного стекла (тип I Е.Ф.), закрытом резиновой пробкой, с полимерной насадкой на фланец, в блистере ПВХ/бумага.

Один наполненный шприц с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

медак ГмбХ,
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Производитель готовой лекарственной формы

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ,
АмФармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия
AmPharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany

Производитель, осуществляющий 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

