

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Метотрексат

раствор для инъекций 10 мг/мл

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Регистрационный номер: ЛП-005193 от 19.11.2018

Торговое наименование: Метотрексат

Международное непатентованное или группировочное наименование: метотрексат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл содержит:

действующее вещество: метотрексат динатрия* 10,97 мг в пересчете на метотрексат 10,00 мг.

вспомогательные вещества: натрия хлорид - 7,0 мг; 1 М раствор натрия гидроксида до pH 8,5±0,1; вода для инъекций до 1,00 мл.

* - получается в процессе производства лекарственного препарата из: метотрексата 10,00 мг и 2 М раствора натрия гидроксида – 1,76 мг.

Описание: Прозрачный раствор желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антагонист фолиевой кислоты, цитотоксический препарат - антиметаболит. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), и таким образом ингибирует синтез ДНК.

Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

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

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

Фармакокинетика

Биодоступность при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении имеет близкие значения и составляет почти 100 %.

Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы.

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

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

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

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

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

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

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению

- активная форма ревматоидного артрита у взрослых;
- системная форма ювенильного идиопатического артрита в случае недостаточного терапевтического ответа на нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП);
- тяжелая форма псориаза, особенно в виде бляшек, в случае неэффективности соответствующей терапии, например фотолечения, PUVA-терапии и применения ретиноидов, а также в случае тяжелой формы псориатического артрита у взрослых.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метотрексату и/или к любому другому компоненту препарата;
- выраженная почечная недостаточность (КК<30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность;
- алкоголизм;
- нарушения со стороны кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);
- иммунодефицит;
- тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;
- одновременная вакцинация живыми вакцинами;
- стоматит, язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- одновременное применение метотрексата в дозе >15 мг/нед. с ацетилсалициловой кислотой;
- беременность;
- период кормления грудью.
- детский возраст до 3х лет

С осторожностью

С осторожностью применяют препарат при наличии у пациента нарушения функции печени и почек, сахарного диабета, ожирения и предшествующей экспозиции гепатотоксическими препаратами, дегидратации, угнетения костномозгового кроветворения, плеврального или перитонеального выпота, паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной этиологии (в настоящее время или недавно перенесенных, включая недавний контакт с заболевшим), в т.ч. таких, как простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая форма), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый) в связи с риском развития тяжелого генерализованного заболевания; подагры (в т.ч. в анамнезе) или уратного нефроуролитиаза (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаления слизистой оболочки полости рта, рвоты, диареи, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенного колита, обструктивных заболеваний ЖКТ, предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (рН мочи менее 7), а также у детей и пожилых пациентов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Метотрексат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

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

Ограниченное применение у беременных женщин (42) привело к увеличению частоты (1:14) мальформаций (краниальных, кардиоваскулярных, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Женщинам во время лечения метотрексатом необходимо воздерживаться от беременности.

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

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

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

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое действие, женщинам, планирующим беременность, рекомендуется пройти консультацию у специалиста - генетика, причем, по возможности, еще до начала терапии; мужчинам должно быть рекомендовано рассмотреть возможность консервации спермы перед началом лечения. Метотрексат выделяется с грудным молоком в количествах, опасных для ребенка, поэтому следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

Способ применения и дозы

Препарат Метотрексат назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Интегрированная в шприц (фиксированная) игла предназначена только для подкожного введения препарата Метотрексат. Для введения препарата внутримышечно или внутривенно необходимо использовать иглы, подходящие для этих путей введения.

Дозы

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

Нужно ясно объяснить пациенту, что лечение препаратом Метотрексат осуществляется только один раз в неделю.

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. В зависимости от индивидуального проявления 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. Однако, 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 до 16 лет с полиартритными формами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА):

Рекомендуемая доза составляет 10 - 15 мг/м² поверхности тела (ППТ) 1 раз в неделю. При недостаточной эффективности лечения, недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² поверхности тела/неделю.

При увеличении вводимой дозы необходимо увеличить частоту проводимых обследований пациента.

Пациенты с ЮИА должны всегда обращаться в специализированные отделения, имеющие опыт лечения детей/подростков.

Применение 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 тяжелыми формами псориаза или псориатического артрита:

Рекомендуется проведение пробной дозы в 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. Дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь подавлением функции костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть постепенно снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. В исключительных случаях, когда это клинически оправдано, могут применяться дозы свыше 25 мг, однако при всех случаях не более 30 мг в неделю ввиду резкого увеличения токсичности.

Пациенты с почечной недостаточностью:

Метотрексат должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Дозы должны быть скорректированы следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от дозы, которую следует ввести
> 60	100%
30-59	50 %
< 30	Не следует применять 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 злоупотреблением алкоголя. Метотрексат противопоказан, если концентрация билирубина превышает 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.

Применение у пациентов, у которых есть дополнительный объем распределения (плевральный выпот, асцит)

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

Способ применения и продолжительность:

Преднаполненный шприц с препаратом Метотрексат предназначен только для одного использования.

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

У взрослых внутривенное применение должно осуществляться болюсно.

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

Необходимо визуально проверить раствор для инъекций перед использованием.

Следует использовать только прозрачный раствор, практически без частиц. Следует избегать любой контакт метотрексата с кожей или со слизистыми оболочками! В случае контаминации, пораженный участок необходимо промыть большим количеством воды.

Лечение ревматоидного полиартрита, ювенильного идиопатического артрита, тяжелого псориаза и псориатического артрита препаратом Метотрексата осуществляется в течение длительного периода времени.

Примечание

При переходе от перорального применения к парентеральному введению, может потребоваться снижение доз, в связи с варьирующей биодоступностью после перорального применения.

В соответствии с действующими руководствами по лечению, следует учитывать назначение препаратов фолиевой или

фолиновой кислоты.

Применение препарата Метотрексат проводится под контролем врача.

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

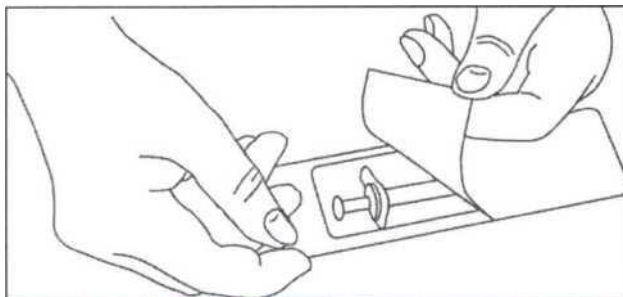
В случае появления первых признаков нежелательных явлений пациент должен без промедления информировать лечащего врача.

Методика введения препарата

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

Шприц с препаратом

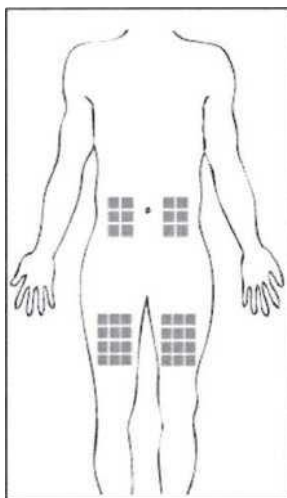
1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую блистер с наполненным шприцом с препаратом.
2. Откройте блистер, содержащий шприц с препаратом, удерживая пластиковую часть блистера одной рукой и отделяя бумажное покрытие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



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

Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.

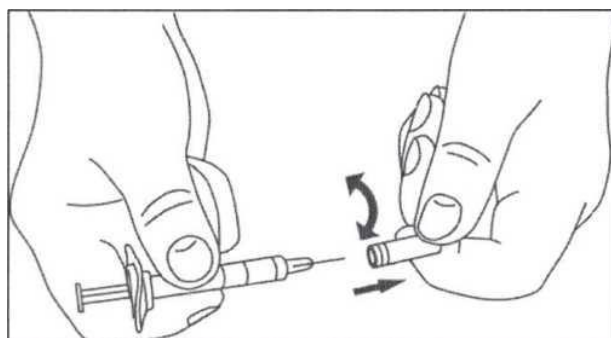
3. Выберите место для инъекции:



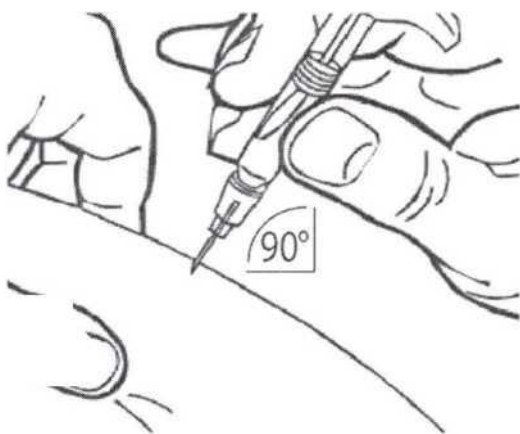
- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

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

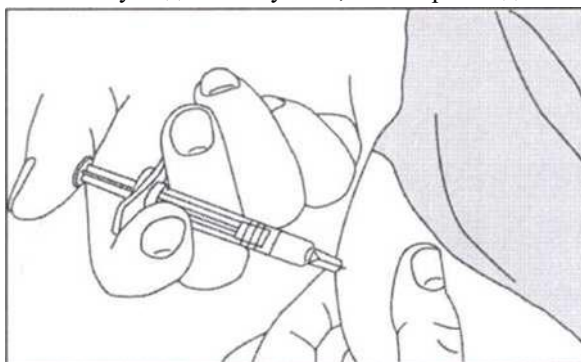
4. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном, смоченным 70 % раствором этанола. Подождите 30 секунд перед проведением инъекции.
5. Снимите защитный колпачок с иглы, стягивая и одновременно поворачивая его. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы.



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



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



8. Приложите к месту инъекции стерильную марлевую повязку или стерильный тампон. Не трите при этом место инъекции, так как это может вызвать раздражение. Если это необходимо, наложите лейкопластырь.
9. Поместите использованный шприц и снятый ранее защитный колпачок в контейнер для отходов, сделанный из пластика или стекла, с крышкой.
- Утилизируйте использованные материалы, следя за тем, чтобы исключить случайный контакт с ними детей и других лиц.

Побочные действия

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

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в животе.

Часто: язвы в полости рта, диарея.

Нечасто: фарингит, энтерит, рвота, панкреатит.

Редко: гингивит, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

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

Со стороны кожных покровов и придатков кожи

Часто: экзантема, эритема, кожный зуд.

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

Редко: повышенная пигментация, акне, экхимоз, аллергический васкулит.

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

Общие реакции и реакции в месте введения

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

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

Нарушения метаболизма

Нечасто: прогрессирование сахарного диабета.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость.

Нечасто: головокружение, изменение настроения, депрессия.

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

Частота неизвестна: энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия.

Со стороны органов зрения

Редко: конъюнктивит, нарушения зрения.

Очень редко: ретинопатия.

Со стороны гепатобилиарной системы

Очень часто: повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина).

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

Редко: острый гепатит.

Очень редко: печеночная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

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

Со стороны органов дыхания

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

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

Частота неизвестна: носовое кровотечение.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Частота неизвестна: эозинофилия.

Со стороны мочевыделительной и репродуктивной систем

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

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

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

Частота неизвестна: протеинурия.

Со стороны костно-мышечной системы

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз.

Частота неизвестна: «стрессовый» перелом.

Новообразования

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

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

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

Передозировка

Симптомы: наиболее часто наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение: специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.

При случайной передозировке не позже чем через час после введения метотрексата вводят кальция фолинат (в/в или в/м) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10^{-7} ммоль/л.

При значительной передозировке может потребоваться регидратация организма и ощелачивание мочи (рН более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых ("high-flux")

диализаторов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

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

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

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

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфонамиды, ципрофлоксацин, цефалотин в отдельных случаях могут снижать выведение метотрексата почками, что приводит к увеличению его концентрации в плазме и, таким образом, к риску проявления гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Антибиотики, применяемые внутрь

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

Препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы

Метотрексат связывается с белками плазмы, причем связанный метотрексат может замещаться другими препаратами, хорошо связывающимися с белками (такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфонамиды, дифенилгидантоин (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфеникол, аминокислота, противовоспалительные препараты), что в случае одновременного применения может приводить к усилению токсичности метотрексата.

Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и другие нестероидные противовоспалительные препараты

Пробенецид, слабые органические кислоты (такие как петлевые диуретики) и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и, соответственно, увеличивать его концентрацию в плазме, что может приводить к увеличению гематологической токсичности. Риск увеличения токсичности возникает при комбинации даже низких доз метотрексата и нестероидных противовоспалительных препаратов или салицилатов.

Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг

В случае применения препаратов, способных воздействовать на костный мозг (в т.ч. как побочное действие) (например, сульфонамиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного угнетения кроветворения.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

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

Фолатсодержащие лекарственные средства

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

Противоревматические препараты

Как правило, при одновременном применении метотрексата с другими противоревматическими препаратами (такими, как препараты золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) усиление токсического действия метотрексата не наблюдается.

Сульфасалазин

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

Меркаптопурин

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

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном назначении ингибиторов протонного насоса (таких как омепразол, пантопразол) может изменяться выведение метотрексата. Одновременное применение метотрексата и омепразола приводило к увеличению времени выведения метотрексата. Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата - 7-гидрокси-метотрексата, 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 уровень теофиллина в плазме.

Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки

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

Фармацевтическая несовместимость

Не следует смешивать Метотрексат с другими лекарственными средствами и растворителями.

Особые указания

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

За проходящими терапию препаратом Метотрексат пациентами должно осуществляться надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

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

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

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

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом должен быть выполнен развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При необходимости - диагностические мероприятия для оценки активности туберкулезной инфекции и вирусного гепатита.

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее - не реже одного раза в три месяца) необходимо проводить описываемые ниже исследования.

В случае повышения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена.

1. Обследование слизистой полости рта и глотки для оценки состояния слизистой (стоматит, фарингит).
2. Развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, в том числе при применении препарата в малых дозах. В любом случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациенты, одновременно применяющие препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей (форменных элементов) крови, включая число тромбоцитов.
3. Исследование функции печени: особое внимание должно быть уделено выявлению возможного токсического влияния на печень. Лечение не должно начинаться, или должно быть прервано, при обнаружении в ходе проведения соответствующих обследований, или биопсии печени, нарушений функции печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе лечения. Обычно нарушения, развившиеся в процессе лечения, приходят в норму в течение двух недель после прерывания терапии метотрексатом, после чего, по усмотрению лечащего врача, лечение может быть возобновлено.

При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует очевидной необходимости проведения биопсии печени для контроля печеночной токсичности.

Целесообразность проведения биопсии печени у больных псориазом связана с решением вопроса об эффективности рутинных химических анализов показателей печени или исследования пропептида коллагена III типа для выявления и оценки гепатотоксичности. Соответствующая оценка должна проводиться индивидуально для каждого случая с дифференциацией пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них факторов риска, таких как избыточное употребление алкоголя в анамнезе, устойчивое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственная предрасположенность к заболеваниям печени, сахарный диабет, ожирение, применение в анамнезе гепатотоксичных препаратов или препаратов, воздействующих на гемопоэз, длительное предшествующее применение метотрексата, либо применение метотрексата в кумулятивной дозе 1,5 г и более.

Контроль «печеночных» ферментов в сыворотке крови: у 13 - 20 % пациентов сообщалось о транзиторном 2-3-кратном превышении нормальных значений трансаминаз. В случае устойчивого повышения активности «печеночных» ферментов должен быть рассмотрен вопрос снижения дозы или прекращения лечения.

Ввиду возможного токсического воздействия препарата на печень пациентам во время лечения метотрексатом, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или, по крайней мере, существенно сократить употребления алкоголя.

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты, или препараты, угнетающие кроветворение (например,

лефлуномид), следует тщательно контролировать активность «печеночных» ферментов.

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

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

В случаях возможного снижения функции почек (например, у пожилых пациентов) контрольные обследования следует проводить чаще. Также это относится к случаям одновременного назначения препаратов, влияющих на выведение метотрексата, препаратов, способных привести к поражению почек (например, НПВП), или препаратов, способных влиять на гемопоэз.

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы: особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае надобности должны быть проведены соответствующие тесты. Симптомы поражения органов дыхания (особенно сухой непродуктивный кашель), неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном заболевании и требуют прерывания лечения и немедленного тщательного обследования для постановки диагноза. Возможно развитие острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождаемого эозинофилией; сообщалось о связанных с ним летальных случаях. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия. Необходимо проведение рентгеновского обследования грудной клетки для исключения наличия инфильтратов или инфекции.

В случае заболевания легких необходимы быстрая постановка диагноза и отмена лечения.

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

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

Метотрексат влияет на иммунную систему и, вследствие этого, может ухудшать ответ на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов. Особенная осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания.

Необходим отказ от иммунизации.

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии. Сообщалось о редких случаях развития острой мегалобластной панцитопении при совместном применении с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты (таких, как триметоприм/сульфаметоксазол).

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного облучения и УФ-облучения.

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

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

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

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

У пациентов с псориазом метотрексат должен применяться только в случаях тяжелых, упорных, инвалидизирующих форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

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

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

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работу, требующую повышенной скорости психомоторных реакций.

Во время лечения Метотрексатом следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с

другими механизмами, поскольку возможно возникновение побочных эффектов со стороны нервной системы (усталость и головокружение).

Форма выпуска

Раствор для инъекций 10 мг/мл.

По 0,75 мл, 1,0 мл, 1,5 мл или 2,0 мл препарата в шприц из бесцветного стекла I типа (USP/EP), оснащенный пластиковым поршнем и резиновым уплотнителем, без иглы, с luer lock адаптером и колпачком, или с фиксированной иглой, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой и внешней твердой пластиковой частей.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 или 7 преднаполненных шприцев без иглы помещают в немаркированную контурную пластиковую ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, запаянную ламинированной бумагой или фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке с равным количеством блистеров с иглой инъекционной, закрытой пластиковым защитным колпачком, вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 1 преднаполненному шприцу с фиксированной иглой помещают в немаркированную контурную пластиковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной пластиковой упаковке с преднаполненным шприцем с фиксированной иглой и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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.

Препарат следует использовать сразу после открытия.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия

Юридический адрес:

Россия, 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Адрес производственной площадки:

Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия,

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com