Metoject 50 mg/ml · 90300-VBRU · CC · 11.19 · Pharma-Code: 185
Format: 609 x 400 mm · Template no.: VO_609x400_V01 · HKS 44 · Corrective action: KV01_jem_14.11.19 / KV02_jem_21.11.19 / KV03_jem_25.11.19

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Методжект®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-002499
Торговое наименование: Методжект®
Международное непатентованное или группировочное наименование: метотрексат (methotrexate)
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения
Состав
1 мл препарата содержит:
Действующее вещество: метотрексат динатрия 54,84 мг (эквивалентно 50 мг метотрексата)

Приготовлено по прописи:
Метотрексат 50 мг
Натрия гидроксид 9,6 мг
Вспомогательные вещества: натрия хлорид 4 мг, натрия гидроксид QS (до pH 8,5-8,9), вода для инъекций до 1 мл.

Описание
Прозрачная жидкость от желтого до желто-коричневого 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 одноуглеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), и таким образом ингибирует синтез ДНК.
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 обеспечивается 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 которой метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.
При применении в малых дозах проникает в спинномозговую жидкость в минимальном количестве.
Период полувыведения в терминальной фазе 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 неизмененном 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 пациентов с нарушением функции почек значительно замедлено.
Неизвестно, замедлено ли выведение метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению
- Ревматоидный артрит в активной форме у взрослых пациентов;
- Полиартритная форма тяжелого ювенильного хронического артрита в активной форме у пациентов, не дающих адекватного ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- Тяжелые упорные инвалидизирующие формы псориаза у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию, включая фототерапию, PUVA-терапию, терапию ретиноидами;
- Тяжелые формы псориатического артрита у взрослых пациентов.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата;
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. также раздел «Способ применения и дозы»);
- Алкоголизм;
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. также раздел «Способ применения и дозы»);
- Нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;
- Тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции;
- Выраженный иммунодефицит;
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами.

С осторожностью
Препарат Методжект® следует применять с осторожностью:
- у пожилых пациентов;
- при ощущении недомогания, у ослабленных пациентов;
- у пациентов с заболеваниями почек и/или печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Препарат Методжект® противопоказан во время беременности.
В случае наступления беременности во время лечения метотрексатом или в течение шести месяцев после его окончания, должна быть проведена оценка риска неблагоприятного воздействия лечения на плод; для подтверждения нормального развития плода должно быть проведено соответствующее инструментальное (ультразвуковое) исследование.
В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность метотрексата, особенно в первом триместре беременности. При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о вызванных метотрексатом смерти плода, спонтанном прерывании беременности, врожденных пороках развития (в т.ч. краниальных, кардиоваскулярных, центральной нервной системы, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.
Предохранение от беременности
Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Методжект® и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его окончания.
Женщины детородного возраста должны быть проинформированы лечащим врачом о риске пороков развития плода, связанных с лечением метотрексатом. Перед началом терапии препаратом Методжект® у женщин детородного возраста должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных. Данный тест следует проводить в случае необходимости в течение всего периода лечения метотрексатом (после каждого незащищенного контакта).
Женщины детородного возраста должны быть проконсультированы относительно предохранения и планирования беременности. Поскольку метотрексат может проявлять генотоксическое действие, мужчинам следует воздерживаться от донорства спермы во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания.
Период грудного вскармливания
Метотрексат выделяется с грудным молоком, поэтому, ввиду риска для младенца, следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения препаратом.

Способ применения и дозы
Препарат Методжект® применяют подкожно.
Интегрированная в шприц игла предназначена только для подкожного введения препарата Методжект®!
Препарат Методжект® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.
Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия.
Препарат Методжект® предназначен только для однократного применения.
Препарат Методжект® применяют **один раз в неделю**.
Пациент должен быть ясно проинформирован об однократном еженедельном режиме введения препарата. Рекомендуется назначить для введения конкретный день недели.
У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов необходимо особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях, при необходимости, прервать лечение.

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом
Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю**. В зависимости от активности заболевания и переносимости метотрексата пациентом доза может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза при лечении ревматоидного артрита, как правило, не должна превышать 25 мг в неделю. При этом повышение дозы метотрексата до величин более 20 мг в неделю может сопровождаться существенным увеличением токсичности, в первую очередь - подавлением функции костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует постепенно снизить дозу до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дети до 16 лет с полиартритной формой тяжелого ювенильного хронического артрита
Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м² поверхности тела **1 раз в неделю**. В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела **1 раз в неделю**. При увеличении вводимой дозы необходимо увеличить частоту проводимых обследований пациента.
Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом – специалистом по лечению детей и подростков.
Использование препарата Методжект® у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности использования препарата у этой группы пациентов.

Пациенты с псориазом и псориатическим артритом
За неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления возможных реакций непереносимости.
Рекомендуемая начальная доза - 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю**. Затем дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза, как правило, 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 дозу следует постепенно снизить до наименьшей эффективной поддерживающей дозы.

В исключительных случаях, когда это клинически оправдано, могут применяться дозы свыше 25 мг в неделю, однако в любом случае не более 30 мг в неделю ввиду резкого увеличения токсичности.

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

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза метотрексата (% от обычной дозы)
> 60	100 %
30-59	50 %
< 30	Применение препарата Методжект® противопоказано

Пациенты с нарушением функции печени
У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно связанными с приемом алкоголя, препарат Методжект®, в случае целесообразности его использования, следует применять с большой осторожностью.
При концентрации билирубина в сыворотке крови > 5 мг/дл (85,5 мкМоль/л) метотрексат противопоказан.

Пожилые пациенты
Препарат Методжект® следует применять с осторожностью.
Должна быть оценена необходимость коррекции дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Пациенты с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита)
У пациентов данной группы возможно увеличение времени полувыведения до четырехкратных значений от нормальных показателей, вследствие чего может потребоваться снижение дозы препарата, а в некоторых случаях – отмена лечения метотрексатом (см. также разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

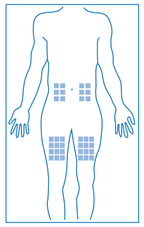
Примечания
В каждом конкретном случае продолжительность лечения определяет врач; общая длительность использования препарата может превышать 10 лет.
При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может быть целесообразно снижение дозы из-за возможного различия биодоступности препарата при применении внутрь и парентерально.
При проведении терапии метотрексатом следует рассмотреть вопрос сопутствующего назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Применение препарата Методжект® проводится под контролем врача.
По решению врача препарат Методжект® может применяться пациентом самостоятельно. В этом случае пациент перед применением препарата должен быть обучен врачом технике выполнения подкожных инъекций. В любом случае первое самостоятельное применение препарата Методжект® пациентом 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 Методжект® необходимо выполнять стандартные требования по гигиене и асептике. Перед применением препарата необходимо тщательно вымыть руки.

Шприц с препаратом Методжект®
1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата Методжект®, 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.

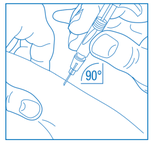
Перед применением необходимо осмотреть раствор препарата в шприце на предмет отсутствия в нем посторонних частиц.
Препарат, содержащий посторонние частицы, применять нельзя!
Через прозрачную стенку шприца может быть виден маленький пузырек воздуха в растворе препарата; этот пузырек не влияет на вводимую дозу препарата и не оказывает негативного влияния на пациента.
Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.
На фланец корпуса шприца прикреплена специальная полимерная цветная насадка («крылышки»), повышающая удобство удерживания шприца пальцами и, таким образом, облегчающая проведение инъекции. Не следует снимать эти «крылышки» с шприца.
3. Выберите место для инъекции:



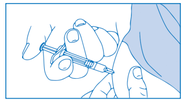
- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

Не следует вводить препарат в место, где имеется покраснение или гематома, нарушение кожного покрова, уплотнение, болезненность.
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. Удерживайте складку кожи пальцами в течение всей процедуры инъекции. Полностью введите иглу под кожу под углом 90°. Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа, но не стоя.

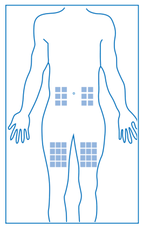


7. Введите весь объем препарата из шприца медленно и равномерно, сохраняя складку кожи между пальцами. Когда весь препарат будет введен, извлеките иглу под тем же углом, что и при ее введении.



8. Аккуратно 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.

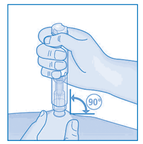
Шприц-ручка с препаратом Методжект®
1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую шприц-ручку, извлеките шприц-ручку из упаковки, проверьте ее целостность.
Если шприц-ручка повреждена, ее **не следует использовать**.
Через прозрачную часть шприц-ручки может быть виден маленький пузырек воздуха в растворе препарата; этот пузырек не влияет на вводимую дозу препарата и не оказывает негативного влияния на пациента.
Если пациент не способен самостоятельно проверить шприц-ручку перед введением, следует попросить кого-либо о помощи.
Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.
Не удаляйте желтый защитный колпачок до начала выполнения инъекции.
2. Выберите место для инъекции:



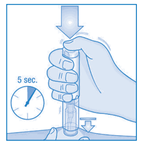
- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

Не следует вводить препарат в место, где имеется покраснение или гематома, нарушение кожного покрова, уплотнение, болезненность.
3. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном, смоченным 70 % раствором этанола. Подождите 30 секунд перед проведением инъекции.
4. Снимите с шприц-ручки защитный желтый колпачок. При этом из шприц-ручки автоматически выдвинется защитный цилиндр, закрывающий иглу. Если этого не произойдет, используйте другую шприц-ручку.

Внимание: после удаления защитного колпачка следует приступать к выполнению инъекции без промедления.
5. Сформируйте складку чистой кожи большим и указательным пальцем. Удерживайте складку кожи пальцами в течение всей процедуры инъекции. Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа, но не стоя.
6. Плотно прижмите шприц-ручку открытой частью к складке кожи под углом 90°. **Не нажимая на кнопку**, надавите с усилием на шприц-ручку в направлении складки на коже для того, чтобы разблокировать кнопку. Если пациент не в состоянии самостоятельно надавить на шприц-ручку так, чтобы разблокировать ее, следует прибегнуть к посторонней помощи.



7. Сжимая ручку и удерживая складку кожи, нажмите на кнопку на противоположном конце ручки от места инъекции. При этом из шприц-ручки автоматически выдвинется вперед игла; слышимый щелчок сигнализирует о начале инъекции.



8. Прижимайте шприц-ручку к коже в течение всего времени инъекции. Это занимает около 5 сек.
Не удаляйте шприц-ручку от кожи до окончания инъекции, чтобы избежать неполного введения препарата.
Если инъекция не началась, освободите кнопку, убедитесь в том что шприц-ручка плотно с усилием прижата к коже, и сильно надавите на кнопку.
Если Вы испытываете трудности со слухом, отсчитайте 5 секунд от момента нажатия на кнопку, и затем удалите шприц-ручку от места инъекции.
9. После окончания инъекции освободите кнопку и удалите шприц-ручку от места инъекции под углом 90° к поверхности кожи. Из корпуса шприц-ручки выдвинется вперед защитный цилиндр, закроет иглу и заблокируется.

10. При необходимости наложите на место инъекции лейкопластырь. Не трите место инъекции, так как это может вызвать раздражение.
Перед тем как утилизировать шприц-ручку, осмотрите ее прозрачную часть и убедитесь в том, что в ней отсутствуют остатки препарата. Если в шприц-ручке осталась жидкость, это означает, что не весь препарат был введен надлежащим образом, в этом случае необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.
Внимание: ни в коем случае не вставляйте пальцы в отверстие защитного цилиндра, закрывающего иглу, чтобы избежать ранения. **Не пытайтесь разобрать или разломать шприц-ручку**.

Поместите использованную шприц-ручку и снятый ранее защитный колпачок в контейнер для отходов с крышкой, сделанный из пластика или стекла.
Утилизируйте использованные материалы, следя за тем, чтобы исключить случайный контакт с ними детей и других лиц.

Во время курса терапии не следует делать инъекции в одно и то же место. Пожалуйста, меняйте место инъекции для каждой последующей инъекции (каждую неделю).

Побочное действие
Наиболее серьезными возможными побочными реакциями при применении метотрексата являются подавление системы кроветворения, легочная токсичность, гепатотоксичность, почечная и нейротоксичность, тромбоэмболические осложнения, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.
Наиболее частыми побочными реакциями при применении метотрексата (градация «очень часто») являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диспепсия, боли в брюшной полости, тошнота, потеря аппетита, изменение результатов функциональных тестов печени, включая повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и концентрации билирубина). Другие побочные реакции (градация «часто») - нарушения со стороны системы кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), головная боль, чувство усталости, сонливость, пневмония, а также интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождаемый эозинофилией, язвами ротовой полости, диареей, экзантемой, эритемой и пруритом.
Приведенные ниже побочные реакции перечислены в соответствии со следующей градацией по частоте встречаемости: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100, < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000, < 1/100), *редко* (≥ 1/10000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), *частота неизвестна* (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Методжект®
90300-VBRU
CC

Методжект®
90300-VBRU
CC

Инфекционные и паразитарные заболевания: *нечасто* – фарингит; *редко* – инфекции (включая реактивацию хронических инфекций, находящихся в неактивной фазе), сепсис, конъюнктивит.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): *очень редко* – сообщалось об единичных случаях развития лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *часто* – лейкопения, анемия, тромбоцитопения; *нечасто* – панцитопения; *очень редко* – агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, лимфопролиферативные нарушения (единичные случаи развития лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом); *частота неизвестна* – эозинофилия.
Нарушения со стороны иммунной системы: *редко* – аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *нечасто* – прогрессирование сахарного диабета.
Нарушения психики: *нечасто* – депрессия, спутанность сознания; *редко* – изменения настроения.
Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головная боль, чувство усталости, сонливость; *нечасто* – головокружение; *очень редко* – боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, параличи; *частота неизвестна* – энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия.
Со стороны органа зрения: *редко* – нарушения зрения; *очень редко* – ухудшение зрения, ретинопатия.
Со стороны сердца: *редко* – перикардит, перикардиальный выпот, перикардиальная тампонада.
Со стороны сосудов: *редко* – снижение артериального давления, тромбоэмболические нарушения.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *часто* – пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождаемые эозинофилией (симптомы потенциально серьезного интерстициального пневмонита: сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка); *редко* – легочный фиброз, пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii, затрудненное дыхание, бронхиальная астма, плевральный выпот; *частота неизвестна* – носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* – стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в животе; *часто* – язвы в полости рта, диарея; *нечасто* – язвенные поражения и кровотечение желудочно-кишечного тракта, энтерит, рвота, панкреатит; *редко* – гингивит; *очень редко* – гематемезис, выраженное кровотечение, токсический мегаколон.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень часто* – изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина); *нечасто* – цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, снижение концентрации сывороточного альбумина; *редко* – острый гепатит; *очень редко* – печеночная недостаточность.
Со стороны кожи и подкожных тканей: *часто* – экзантема, эритема, кожный зуд; *нечасто* – фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узлов, кожные язвы, Herpes zoster, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница; *редко* – повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит; *очень редко* – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), усиление пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиэктазия.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *нечасто* – артралгия, миалгия, остеопороз; *редко* – «стрессовый» перелом; *частота неизвестна* – остеонекроз челюсти (сопутствует лимфопролиферативным нарушениям).
Со стороны почек и мочевыводящих путей: *нечасто* – воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушение почечной функции, нарушение мочеиспускания; *редко* – почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса; *частота неизвестна* – протеинурия.
Со стороны половых органов и молочной железы: *нечасто* – воспаление и изъязвление влагалища; *очень редко* – утрата полового влечения, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла, вагинальные выделения.
Общие реакции и реакции в месте введения: *редко* – лихорадка, ухудшение заживления ран; *очень редко* – астения.
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 метотрексата внутримышечно часто сообщалось о развитии местных побочных реакций (ощущение жжения) и повреждений (формирование стерильного абсцесса, липодистрофия).
При применении подкожно метотрексат показывает хорошую местную переносимость: при таком способе введения наблюдались лишь умеренные кожные реакции (такие как ощущение жжения, эритема, отек, изменение цвета тканей, зуд, сильный зуд, боль), выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Передозировка
Симптомы передозировки
Токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.
Лечение при передозировке
Специфическим антидотом, нейтрализующим токсическое действие метотрексата, является фолиниевая кислота.
В случае передозировки метотрексата как можно скорее (по возможности немедленно) должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза препарата фолиниевой кислоты (например, кальция фолината), равная или превышающая дозу метотрексата. Далее по мере необходимости введение препаратов фолиниевой кислоты должно быть продолжено до достижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10^{-7} моль/л.
В случае значительной передозировки для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах проводят гидратацию организма и подщелачивание мочи. Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствам
Оксид азота
Использование оксида азота усиливает действие метотрексата в отношении фолатов, что приводит к повышению токсичности и проявляется такими явлениями, как тяжелая непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Данный эффект может быть нивелирован путем назначения препаратов фолиниевой кислоты (например, кальция фолината). Тем не менее, следует избегать сочетанного применения метотрексата и оксида азота.
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 совместного применения гематотоксичных препаратов (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематологической токсичности метотрексата.
При одновременном применении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.
При одновременном применении с метотрексатом ретиноидов (таких как ацитретин, этретинат) возрастает риск гепатотоксичности.
Антибиотики
Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин, цефалотин в отдельных случаях могут снижать выведение метотрексата почками, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови 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, связывающимися с белками (такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфеникол, аминобензойная кислота, противовоспалительные препараты), что в случае одновременного применения может приводить к усилению токсичности метотрексата.
Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и другие нестероидные противовоспалительные препараты
Пробенецид, слабые органические кислоты (такие как петлевые диуретики) и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и, соответственно, увеличивать его концентрацию в плазме, что может приводить к увеличению гематологической токсичности. Риск увеличения токсичности возникает при комбинации даже низких доз метотрексата и нестероидных противовоспалительных препаратов или салицилатов.
Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг
В случае применения препаратов, способных воздействовать на костный мозг (в т.ч. как побочное действие) (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного угнетения кроветворения.
Препараты, способные вызывать дефицит фолатов
Одновременное применение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма, сульфаметоксазола) с метотрексатом может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при дефиците фолиевой кислоты.
Фолатсодержащие препараты
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
Совместное с метотрексатом применение омепразола приводило к увеличению времени выведения метотрексата. Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата при сочетанном применении метотрексата и пантопразола, что сопровождалось миалгией и тремором.
Теофиллин
Метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. При совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию 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, черный чай, содержащие кофеин безалкогольные напитки).

Особые указания
Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат Методжект® должен применяться не ежедневно, а **один раз в неделю**.
За проходящими терапию препаратом Методжект® пациентами должно осуществляться надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.
Препарат Методжект® должен назначаться только врачом-специалистом, имеющим достаточные знания и опыт проведения антиметаболической терапии.
Ввиду возможного развития тяжелых или даже фатальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью проинформированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности.
Применение препарата у детей до 3 лет не рекомендовано ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности лечения этой группы пациентов.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

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

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

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. Пациенты должны быть проинформированы лечащим врачом о необходимости 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 пациентов с псориазом зависит от решения 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, воздействие в анамнезе гепатотоксичных препаратов или химических веществ, 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 употребление 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 привести к нарушениям гемопоэза.
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), а также 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.
Сообщалось о развитии легочного альвеолярного кровотечения у пациентов, использующих метотрексат по ревматологическим показаниям. Это явление также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями.
При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо проведение срочного обследования для подтверждения диагноза.
В случае появления симптомов 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. Особая осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (такими как Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания.
Необходим отказ от иммунизации живыми вакцинами.

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии 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 пациентов с 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 Методжект® следует дренировать выпот из плевральной полости и/или асцит.

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

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.

Сообщалось о развитии энцефалопатии / лейкоэнцефалопатии у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших терапию метотрексатом; нельзя исключить возможность развития данных явлений у пациентов, проходящих лечение метотрексатом по неонкологическим показаниям.

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

Фертильность, влияние на репродуктивную функцию
Влияние на фертильность
Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез и, таким образом, может снижать детородную функцию. Сообщалось о вызванных метотрексатом у людей олигоспермии, менструальной дисфункции и аменорее, проявлявшихся во время терапии и в течение непродолжительного времени после ее окончания.
В большинстве случаев эти эффекты обратимы после прекращения терапии.
Тератогенность, влияние на репродуктивную функцию
Применение метотрексата у людей во время беременности способно вызывать проявления эмбриотоксичности, спонтанные аборты, пороки развития плода. В связи с этим женщины детородного возраста должны быть должным образом проинформированы о риске возможного влияния терапии препаратом на репродуктивную функцию, потери беременности и врожденных пороков развития (см. также раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Отсутствие беременности должно быть подтверждено перед началом применения препарата Методжект®.
Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Методжект® и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его окончания (см. также раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

Специальные меры предосторожности при обращении с препаратом Методжект® и уничтожении неиспользованного препарата
Метотрексат цитотоксичен, поэтому при обращении с препаратом Методжект® необходимо соблюдать осторожность и следовать правилам обращения с цитотоксическими препаратами.
Следует избегать контакта препарата с кожными покровами и слизистыми оболочками за исключением момента проведения инъекции. В случае контакта с препаратом соответствующие участки кожи и слизистых должны быть немедленно промыты большим количеством воды, участки кожи после этого – водой с мылом.
При случайном проливании препарата необходимо собрать пролившийся раствор одноразовой впитывающей салфеткой, затем обработать контактировавшую с ним поверхность моющим средством и протереть одноразовой влажной тряпкой, после чего следует тщательно вымыть руки с мылом.
Препарат Методжект® предназначен только для однократного использования.
Неиспользованный препарат и использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с правилами обращения с цитотоксическими препаратами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Метотрексат способен оказывать влияние на центральную нервную систему (вызывая такие симптомы как ощущение усталости, сонливость, головокружение) и, таким образом, отрицательно влиять на способность управлять автомобилем, использовать механизмы и выполнять другие действия, требующие быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Раствор для подкожного введения 50 мг/мл.
1) По 0,15 мл (7,5 мг), или 0,2 мл (10 мг), или 0,25 мл (12,5 мг), или 0,3 мл (15 мг), или 0,35 мл (17,5 мг), или 0,4 мл (20 мг), или 0,45 мл (22,5 мг), или 0,5 мл (25 мг), или 0,55 мл (27,5 мг), или 0,6 мл (30 мг) в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I Е.Ф.) с интегрированной иглой для подкожного введения, закрытой резиновой пробкой с полимерным покрытием или без полимерного покрытия, с полимерной насадкой на фланец. На шприц наклеивают этикетку с отклеивающимся краем, предназначенным для разворачивания этикетки.
Один шприц с препаратом в блистере ПВХ/бумага.
Один блистер с наполненным шприцом с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с перфорацией для открывания пачки.
Или
2) По 0,15 мл (7,5 мг), или 0,2 мл (10 мг), или 0,25 мл (12,5 мг), или 0,3 мл (15 мг), или 0,35 мл (17,5 мг), или 0,4 мл (20 мг), или 0,45 мл (22,5 мг), или 0,5 мл (25 мг), или 0,55 мл (27,5 мг), или 0,6 мл (30 мг) в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I Е.Ф.) с интегрированной иглой для подкожного введения, закрытой резиновой пробкой с полимерным покрытием или без полимерного покрытия, в шприц-ручке с устройством автоматического введения. На шприц-ручку наклеивают этикетку.
Одна шприц-ручка с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с перфорацией для открывания пачки.

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.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
Производитель готовой лекарственной формы:
Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ
Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия
(Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany)
Производитель, осуществляющий вторичную упаковку:
медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)*
или
Вилфрид-Мор-Штрассе 1-5 25436 Торнеш, Германия
(Wilfried-Mohr-Strasse 1-5 25436 Tornesch, Germany)*
(только упаковка в шприц-ручках)
*производственная площадка (город), на которой произведена вторичная упаковка серии, указана на упаковке
Производитель, осуществляющий выпускающий контроль качества:
медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Владелец регистрационного удостоверения / организация, принимающая претензии потребителя
Владелец регистрационного удостоверения
медак ГмбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)
Организация, принимающая претензии потребителя
ООО «КорФарма»
121087 Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, оф. 417
Тел.: (495)-971-3291