

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Metoject 50 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution contains 50 mg methotrexate (as methotrexate disodium).

- 1 pre-filled syringe of 0.15 ml contains 7.5 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.20 ml contains 10 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.25 ml contains 12.5 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.30 ml contains 15 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.35 ml contains 17.5 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.40 ml contains 20 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.45 ml contains 22.5 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.50 ml contains 25 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.55 ml contains 27.5 mg methotrexate.
- 1 pre-filled syringe of 0.60 ml contains 30 mg methotrexate

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection, pre-filled syringe.
Clear, yellow-brown solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Metoject is indicated for the treatment of

- active rheumatoid arthritis in adult patients,
- polyarthritic forms of severe, active juvenile idiopathic arthritis, when the response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been inadequate,
- severe recalcitrant disabling psoriasis, which is not adequately responsive to other forms of therapy such as phototherapy, PUVA, and retinoids, and severe psoriatic arthritis in adult patients,

4.2 Posology and method of administration

Metoject should only be prescribed by physicians who are familiar with the various characteristics of the medicinal product and its mode of action. The administration should routinely be done by health professionals. If the clinical situation permits the treating physician can, in selected cases, delegate the

subcutaneous administration to the patient her/himself. In these cases, detailed administration instructions from the physician are obligate. Metoject is injected **once weekly**.

The patient is to be explicitly informed about the fact of administration **once weekly**. It is advisable to determine a fixed, appropriate weekday as day of injection.

Methotrexate elimination is reduced in patients with a third distribution space (ascites, pleural effusions). Such patients require especially careful monitoring for toxicity, and require dose reduction or, in some cases, discontinuation of methotrexate administration (see section 5.2 and 4.4).

Dosage in adult patients with rheumatoid arthritis

The recommended initial dose is 7.5 mg of methotrexate **once weekly**, administered either subcutaneously, intramuscularly or intravenously. Depending on the individual activity of the disease and tolerability by the patient, the initial dose may be increased gradually by 2.5 mg per week. A weekly dose of 25 mg should in general not be exceeded. However, doses exceeding 20 mg/week are associated with significant increase in toxicity, especially bone marrow suppression. Response to treatment can be expected after approximately 4 – 8 weeks. Upon achieving the therapeutically desired result, the dose should be reduced gradually to the lowest possible effective maintenance dose.

Dosage in children and adolescents below 16 years with polyarthritic forms of juvenile idiopathic arthritis

The recommended dose is 10 – 15 mg/m² body surface area (BSA)/**once weekly**. In therapy-refractory cases the weekly dosage may be increased up to 20 mg/m² body surface area/**once weekly**. However, an increased monitoring frequency is indicated if the dose is increased.

Due to limited data availability about intravenous use in children and adolescents, parenteral administration is limited to subcutaneous and intramuscular injection.

Patients with JIA should always be referred to a rheumatology specialist in the treatment of children/adolescents.

Use in children < 3 years of age is not recommended as insufficient data on efficacy and safety is available for this population (see section 4.4).

Dosage in patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis

It is recommended that a test dose of 5 – 10 mg should be administered parenterally, one week prior to therapy to detect idiosyncratic adverse reactions. The recommended initial dose is 7.5 mg of methotrexate **once weekly**, administered either subcutaneously, intramuscularly or intravenously. The dose is to be increased gradually but should not, in general, exceed a weekly dose of 25 mg of methotrexate. Doses exceeding 20 mg per week can be associated with significant increase in toxicity, especially bone marrow suppression. Response to treatment can generally be expected after approximately 2 – 6 weeks. Upon achieving the therapeutically desired result, the dose should be reduced gradually to the lowest possible effective maintenance dose.

Maximum weekly dose

The dose should be increased as necessary but should in general not exceed the maximum recommended weekly dose of 25 mg. In a few exceptional cases a higher dose might be clinically justified, but should not exceed a maximum weekly dose of 30 mg of methotrexate as toxicity will markedly increase.

Patients with renal impairment

Metoject should be used with caution in patients with impaired renal function. The dose should be adjusted as follows:

Creatinine clearance (ml/min)	Dose
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metoject must not be used

See section 4.3.

Patients with hepatic impairment

Methotrexate should be administered with great caution, if at all, to patients with significant current or previous liver disease, especially if due to alcohol. If bilirubin is > 5 mg/dl (85.5 µmol/l), methotrexate is contraindicated.

For the full list of contraindications, see section 4.3.

Use in elderly patients

Dose reduction should be considered in elderly patients due to reduced liver and kidney function as well as lower folate reserves which occur with increased age.

Use in patient with a third distribution space (pleural effusions, ascitis)

As the half-life of methotrexate can be prolonged to 4 times the normal length in patients who possess a third distribution space dose reduction or, in some cases, discontinuation of methotrexate administration may be required (see section 5.2 and 4.4).

Method of administration

The medicinal product is for single use only.

Metobject can be given by intramuscular, intravenous or subcutaneous route (in children and adolescents only subcutaneous or intramuscular).

The overall duration of the treatment is decided by the physician.

Note:

If changing the oral application to parenteral administration a reduction of the dose may be required due to the variable bioavailability of methotrexate after oral administration.

Folic acid supplementation may be considered according to current treatment guidelines.

4.3 Contraindications

Metobject is contraindicated in the case of

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1,
- severe liver impairment (see section 4.2),
- alcohol abuse,
- severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min., see section 4.2 and section 4.4),
- pre-existing blood dyscrasias, such as bone marrow hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia, or significant anaemia,
- serious, acute or chronic infections such as tuberculosis, HIV or other immunodeficiency syndromes,
- ulcers of the oral cavity and known active gastrointestinal ulcer disease,
- pregnancy and breast-feeding (see section 4.6),
- concurrent vaccination with live vaccines.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients must be clearly informed that the therapy has to be administered **once a week**, not every day.

Patients undergoing therapy should be subject to appropriate supervision so that signs of possible toxic effects or adverse reactions may be detected and evaluated with minimal delay. Therefore, methotrexate should be only administered by, or under the supervision of physicians whose knowledge and experience includes the use of antimetabolite therapy. Because of the possibility of severe or even fatal toxic reactions, the patient should be fully informed by the physician of the risks involved and the recommended safety measures.

Recommended examinations and safety measures

Before beginning or reinstating methotrexate therapy after a rest period

Complete blood count with differential blood count and platelets, liver enzymes, bilirubin, serum albumin, chest x-ray and renal function tests. If clinically indicated, exclude tuberculosis and hepatitis.

During therapy (at least once a month during the first six months and every three months thereafter)

An increased monitoring frequency should be considered also when the dose is increased.

1. Examination of the mouth and throat for mucosal changes
2. Complete blood count with differential blood count and platelets. Haemopoietic suppression caused by methotrexate may occur abruptly and with apparently safe doses. Any profound drop in white-cell or platelet counts indicates immediate withdrawal of the medicinal product and appropriate supportive therapy. Patients should be advised to report all signs and symptoms suggestive of infection. Patients taking simultaneous administration of haematotoxic medicinal products (e.g. leflunomide) should be monitored closely with blood count and platelets.
3. Liver function tests: Particular attention should be given to the appearance of liver toxicity. Treatment should not be instituted or should be discontinued if any abnormality of liver function tests, or liver biopsy, is present or develops during therapy. Such abnormalities should return to normal within two weeks after which treatment may be recommenced at the discretion of the physician. There is no evidence to support use of a liver biopsy to monitor hepatic toxicity in rheumatological indications.
For psoriasis patients the need of a liver biopsy prior to and during therapy is controversial. Further research is needed to establish whether serial liver chemistry tests or propeptide of type III collagen can detect hepatotoxicity sufficiently. The evaluation should be performed case by case and differentiate between patients with no risk factors and patients with risk factors such as excessive prior alcohol consumption, persistent elevation of liver enzymes, history of liver disease, family history of inheritable liver disease, diabetes mellitus, obesity, and history of significant exposure to hepatotoxic drugs or chemicals and prolonged methotrexate treatment or cumulative doses of 1.5 g or more.

Check of liver-related enzymes in serum: Temporary increases in transaminases to twice or three times of the upper limit of normal have been reported by patients at a frequency of 13 – 20 %. In the case of a constant increase in liver-related enzymes, a reduction of the dose or discontinuation of therapy should be taken into consideration.

Due to its potentially toxic effect on the liver, additional hepatotoxic medicinal products should not be taken during treatment with methotrexate *unless clearly necessary* and the consumption of alcohol should be avoided or greatly reduced (see section 4.5). Closer monitoring of liver enzymes should be exercised in patients taking other hepatotoxic medicinal products concomitantly (e.g. leflunomide). The same should be taken into account with the simultaneous administration of haematotoxic medicinal products (e.g. leflunomide).

4. Renal function should be monitored by renal function tests and urinalysis (see sections 4.2 and 4.3). As methotrexate is eliminated mainly by renal route, increased serum concentrations are to be expected in the case of renal impairment, which may result in severe undesirable effects. Where renal function may be compromised (e.g. in the elderly), monitoring should take place more frequently. This applies in particular when medicinal products are administered concomitantly that affect the elimination of methotrexate, cause kidney damage (e.g. non-steroidal anti-inflammatory medicinal products) or that can potentially lead to impairment of blood formation. Dehydration may also intensify the toxicity of methotrexate.
5. Assessment of respiratory system: Alertness for symptoms of lung function impairment and, if necessary lung function test. Pulmonary affection requires a quick diagnosis and discontinuation of methotrexate. Pulmonary symptoms (especially a dry, non-productive cough) or a non-specific pneumonitis occurring during methotrexate therapy may be indicative of a potentially dangerous lesion and require interruption of treatment and careful investigation. Acute or chronic interstitial pneumonitis, often associated with blood eosinophilia, may occur and deaths have been reported. Although clinically variable, the typical patient with methotrexate-induced lung disease presents with fever, cough, dyspnoea, hypoxemia, and an infiltrate on chest X-ray, infection needs to be excluded. Pulmonary affection requires a quick diagnosis and discontinuation of methotrexate therapy. This lesion can occur at all doses.
In addition, pulmonary alveolar haemorrhage has been reported with methotrexate used in rheumatologic and related indications. This event may also be associated with vasculitis and other comorbidities. Prompt investigations should be considered when pulmonary alveolar haemorrhage is suspected to confirm the diagnosis.
6. Methotrexate may, due to its effect on the immune system, impair the response to vaccination results and affect the result of immunological tests. Particular caution is also needed in the presence of inactive, chronic infections (e.g. herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B or C) for reasons of eventual activation. Vaccination using live vaccines must not be carried out under methotrexate therapy.

Malignant lymphomas may occur in patients receiving low dose methotrexate, in which case therapy must be discontinued. Failure of the lymphoma to show signs of spontaneous regression requires the initiation of cytotoxic therapy.

Concomitant administration of folate antagonists such as trimethoprim/sulphamethoxazole has been reported to cause an acute megaloblastic pancytopenia in rare instances.

Radiation-induced dermatitis and sunburn can reappear under methotrexate therapy (recall-reaction). Psoriatic lesions can exacerbate during UV-irradiation and simultaneous administration of methotrexate.

Methotrexate elimination is reduced in patients with a third distribution space (ascites, pleural effusions). Such patients require especially careful monitoring for toxicity, and require dose reduction or, in some cases, discontinuation of methotrexate administration. Pleural effusions and ascites should be drained prior to initiation of methotrexate treatment (see section 5.2).

Diarrhoea and ulcerative stomatitis can be toxic effects and require interruption of therapy, otherwise haemorrhagic enteritis and death from intestinal perforation may occur.

Vitamin preparations or other products containing folic acid, folinic acid or their derivatives may decrease the effectiveness of methotrexate.

For the treatment of psoriasis, methotrexate should be restricted to severe recalcitrant, disabling psoriasis which is not adequately responsive to other forms of therapy, but only when the diagnosis has been established by biopsy and/or after dermatological consultation.

Encephalopathy/leukoencephalopathy have been reported in oncologic patients receiving methotrexate therapy and cannot be excluded for methotrexate therapy in non-oncologic indications.

Fertility and reproduction

Fertility

Methotrexate has been reported to cause oligospermia, menstrual dysfunction and amenorrhoea in humans, during and for a short period after cessation of therapy, and to cause impaired fertility, affecting spermatogenesis and oogenesis during the period of its administration – effects that appear to be reversible on discontinuing therapy.

Teratogenicity – Reproductive risk

Methotrexate causes embryotoxicity, abortion and foetal defects in humans. Therefore, the possible risks of effects on reproduction, pregnancy loss and congenital malformations should be discussed with female patients of childbearing potential (see section 4.6). The absence of pregnancy must be confirmed before Methotrexate is used. If women of a sexually mature age are treated, effective contraception must be performed during treatment and for at least six months after.

For contraception advice for men see section 4.6.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially “sodium-free”.

Paediatric population

Use in children < 3 years of age is not recommended as insufficient data on efficacy and safety are available for this population (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Nitrous oxide

The use of nitrous oxide potentiates the effect of methotrexate on folate, yielding increased toxicity such as severe unpredictable myelosuppression and stomatitis. Whilst this effect can be reduced by administering calcium folinate, the concomitant use should be avoided.

Alcohol, hepatotoxic medicinal products, haematotoxic medicinal products

The probability of methotrexate exhibiting a hepatotoxic effect is increased by regular alcohol consumption and when other hepatotoxic medicinal products are taken at the same time (see section 4.4). Patients taking other hepatotoxic medicinal products concomitantly (e.g. leflunomide) should be monitored with special care. The same should be taken into account with the simultaneous administration of haematotoxic medicinal products (e.g. leflunomide, azathioprine, retinoids, sulfasalazine). The incidence of pancytopenia and hepatotoxicity can be increased when leflunomide is combined with methotrexate.

Combined treatment with methotrexate and retinoids like acitretin or etretinate increases the risk of hepatotoxicity.

Oral antibiotics

Oral antibiotics like tetracyclines, chloramphenicol, and non-absorbable broad-spectrum antibiotics can interfere with the enterohepatic circulation, by inhibition of the intestinal flora or suppression of the bacterial metabolism.

Antibiotics

Antibiotics, like penicillines, glycopeptides, sulfonamides, ciprofloxacin and cefalotin can, in individual cases, reduce the renal clearance of methotrexate, so that increased serum concentrations of methotrexate with simultaneous haematological and gastro-intestinal toxicity may occur.

Medicinal products with high plasma protein binding

Methotrexate is plasma protein bound and may be displaced by other protein bound medicinal products such as salicylates, hypoglycaemics, diuretics, sulphonamides, diphenylhydantoin, tetracyclines, chloramphenicol and p-aminobenzoic acid, and the acidic anti-inflammatory agents, which can lead to increased toxicity when used concurrently.

Probenecid, weak organic acids, pyrazoles and non-steroidal anti-inflammatory agents

Probenecid, weak organic acids such as loop diuretics, and pyrazoles (phenylbutazone) can reduce the elimination of methotrexate and higher serum concentrations may be assumed inducing higher haematological toxicity. There is also a possibility of increased toxicity when low dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory medicinal products or salicylates are combined.

Medicinal products with adverse reactions on the bone marrow

In the case of medication with medicinal products which may have adverse reactions on the bone marrow (e.g. sulphonamides, trimethoprim-sulphamethoxazole, chloramphenicol, pyrimethamine); attention should be paid to the possibility of pronounced impairment of blood formation.

Medicinal products which cause folate deficiency

The concomitant administration of products which cause folate deficiency (e.g. sulphonamides, trimethoprim-sulphamethoxazole) can lead to increased methotrexate toxicity. Particular care is therefore advisable in the presence of existing folic acid deficiency.

Products containing folic acid or folinic acid

Vitamin preparations or other products containing folic acid, folinic acid or their derivatives may decrease the effectiveness of methotrexate.

Other antirheumatic medicinal products

An increase in the toxic effects of methotrexate is, in general, not to be expected when Methotrexate is administered simultaneously with other antirheumatic medicinal products (e.g. gold compounds, penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprin, cyclosporin).

Sulfasalazine

Although the combination of methotrexate and sulfasalazine can cause an increase in efficacy of methotrexate and as a result more undesirable effects due to the inhibition of folic acid synthesis through sulfasalazine, such undesirable effects have only been observed in rare individual cases in the course of several studies.

Mercaptopurine

Methotrexate increases the plasma levels of mercaptopurine. The combination of methotrexate and mercaptopurine may therefore require dose adjustment.

Proton-pump inhibitors

A concomitant administration of proton-pump inhibitors like omeprazole or pantoprazole can lead to interactions: Concomitant administration of methotrexate and omeprazole has led to delayed renal elimination of methotrexate. In combination with pantoprazole inhibited renal elimination of the metabolite 7-hydroxymethotrexate with myalgia and shivering was reported in one case.

Theophylline

Methotrexate may decrease the clearance of theophylline; theophylline levels should be monitored when used concurrently with methotrexate.

Caffeine- or theophylline-containing beverages

An excessive consumption of caffeine- or theophylline-containing beverages (coffee, caffeine-containing soft drinks, black tea) should be avoided during methotrexate therapy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Women must not get pregnant during methotrexate therapy, and effective contraception must be used during treatment with methotrexate and at least 6 months thereafter (see section 4.4). Prior to initiating therapy, women of childbearing potential must be informed of the risk of malformations associated with methotrexate and any existing pregnancy must be excluded with certainty by taking appropriate measures, e.g. a pregnancy test. During treatment pregnancy tests should be repeated as clinically required (e.g. after any gap of contraception). Female patients of reproductive potential must be counselled regarding pregnancy prevention and planning.

Contraception in males

It is not known if methotrexate is present in semen. Methotrexate has been shown to be genotoxic in animal studies, such that the risk of genotoxic effects on sperm cells cannot completely be excluded. Limited clinical evidence does not indicate an increased risk of malformations or miscarriage following paternal exposure to low-dose methotrexate (less than 30 mg/week). For higher doses, there is insufficient data to estimate the risks of malformations or miscarriage following paternal exposure.

As precautionary measures, sexually active male patients or their female partners are recommended to use reliable contraception during treatment of the male patient and for at least 6 months after cessation of methotrexate. Men should not donate semen during therapy or for 6 months following discontinuation of methotrexate.

Pregnancy

Methotrexate is contraindicated during pregnancy in non-oncological indications (see section 4.3). If pregnancy occurs during treatment with methotrexate and up to six months thereafter, medical advice should be given regarding the risk of harmful effects on the child associated with treatment and ultrasonography examinations should be performed to confirm normal foetal development.

In animal studies, methotrexate has shown reproductive toxicity, especially during the first trimester (see section 5.3). Methotrexate has been shown to be teratogenic to humans; it has been reported to cause foetal death, miscarriages and/or congenital abnormalities (e.g. craniofacial, cardiovascular, central nervous system and extremity-related).

Methotrexate is a powerful human teratogen, with an increased risk of spontaneous abortions, intrauterine growth restriction and congenital malformations in case of exposure during pregnancy.

- Spontaneous abortions have been reported in 42.5% of pregnant women exposed to low-dose methotrexate treatment (less than 30 mg/week), compared to a reported rate of 22.5% in disease-matched patients treated with drugs other than methotrexate.

• Major birth defects occurred in 6.6% of live births in women exposed to low-dose methotrexate treatment (less than 30 mg/week) during pregnancy, compared to approximately 4% of live births in disease-matched patients treated with drugs other than methotrexate. Insufficient data is available for methotrexate exposure during pregnancy higher than 30 mg/week, but higher rates of spontaneous abortions and congenital malformations are expected. When methotrexate was discontinued prior to conception, normal pregnancies have been reported.

Breast-feeding

Methotrexate is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants, Metoject is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). Therefore breast-feeding must be discontinued prior to and throughout administration.

Fertility

Methotrexate affects spermatogenesis and oogenesis and may decrease fertility. In humans, methotrexate has been reported to cause oligospermia, menstrual dysfunction and amenorrhoea. These effects appear to be reversible after discontinuation of therapy in most cases.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Central nervous symptoms such as tiredness and dizziness can occur during treatment, Metoject has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Most serious adverse reactions of methotrexate include bone marrow suppression, pulmonary toxicity, hepatotoxicity, renal toxicity, neurotoxicity, thromboembolic events, anaphylactic shock and Stevens-Johnson syndrome.

Most frequently (very common) observed adverse reactions of methotrexate include gastrointestinal disorders e.g. stomatitis, dyspepsia, abdominal pain, nausea, loss of appetite and abnormal liver function tests e.g. increased ALAT, ASAT, bilirubin, alkaline phosphatase. Other frequently (common) occurring adverse reactions are leukopenia, anaemia, thrombopenia, headache, tiredness, drowsiness, pneumonia, interstitial alveolitis/pneumonitis often associated with eosinophilia, oral ulcers, diarrhoea, exanthema, erythema and pruritus.

Tabulated list of adverse reactions

The most relevant undesirable effects are suppression of the haematopoietic system and gastrointestinal disorders.

The following headings are used to organise the undesirable effects in order of frequency:

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data)

Infections and infestations

Uncommon: Pharyngitis.

Rare: Infection (incl. reactivation of inactive chronic infection), sepsis, conjunctivitis.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)

Very rare: Lymphoma (see “description” below).

Blood and lymphatic system disorders

Common: Leukopenia, anaemia, thrombopenia.

Uncommon: Pancytopenia.

Very rare: Agranulocytosis, severe courses of bone marrow depression, lymphoproliferative disorders (see “description” below).

Not known: Eosinophilia.

Immune system disorders

Rare: Allergic reactions, anaphylactic shock, hypogammaglobulinaemia.

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: Precipitation of diabetes mellitus.

Psychiatric disorders

Uncommon: Depression, confusion.

Rare: Mood alterations.

Nervous system disorders

Common: Headache, tiredness, drowsiness.

Uncommon: Dizziness.

Very rare: Pain, muscular asthenia or paraesthesia in the extremities, changes in sense of taste (metallic taste), convulsions, meningism, acute aseptic meningitis, paralysis.

Not known: Encephalopathy/leukoencephalopathy.

Eye disorders

Rare: Visual disturbances.

Very rare: Impaired vision, retinopathy.

Cardiac disorders

Rare: Pericarditis, pericardial effusion, pericardial tamponade.

Vascular disorders

Rare: Hypotension, thromboembolic events.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Common: Pneumonia, interstitial alveolitis/pneumonitis often associated with eosinophilia. Symptoms indicating potentially severe lung injury (interstitial pneumonitis) are: dry, not productive cough, short of breath and fever.

Rare: Pulmonary fibrosis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, shortness of breath and bronchial asthma, pleural effusion.

Not known: Epistaxis, pulmonary alveolar haemorrhage.

Gastrointestinal disorders

Very common: Stomatitis, dyspepsia, nausea, loss of appetite, abdominal pain.

Common: Oral ulcers, diarrhoea.

Uncommon: Gastrointestinal ulcers and bleeding, enteritis, vomiting, pancreatitis.

Rare: Gingivitis.

Very rare: Haematemesis, haemorrhage, toxic megacolon.

Hepatobiliary disorders (see section 4.4)

Very common: Abnormal liver function tests (increased ALAT, ASAT, alkaline phosphatase and bilirubin).

Uncommon: Cirrhosis, fibrosis and fatty degeneration of the liver, decrease in serum albumin.

Rare: Acute hepatitis.

Very rare: Hepatic failure.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Exanthema, erythema, pruritus.

Uncommon: Photosensitisation, loss of hair, increase in rheumatic nodules, skin ulcer, herpes zoster, vasculitis, herpetiform eruptions of the skin, urticaria.

Rare: Increased pigmentation, acne, petechiae, ecchymosis, allergic vasculitis.

Very rare: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), increased pigmentary changes of the nails, acute paronychia, furunculosis, telangiectasia.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: Arthralgia, myalgia, osteoporosis.

Rare: Stress fracture.

Not known: Osteonecrosis of jaw (secondary to lymphoproliferative disorders).

Renal and urinary disorders

Uncommon: Inflammation and ulceration of the urinary bladder, renal impairment, disturbed micturition.

Rare: Renal failure, oliguria, anuria, electrolyte disturbances.

Not known: Proteinuria.

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: Inflammation and ulceration of the vagina.

Very rare: Loss of libido, impotence, gynaecomastia, oligospermia, impaired menstruation, vaginal discharge.

General disorders and administration site conditions

Rare: Fever, wound-healing impairment.

Very rare: Local damage (formation of sterile abscess, lipodystrophy) of injection site following intramuscular or subcutaneous administration.

Not known: Asthenia.

Description of selected adverse reactions

The appearance and degree of severity of undesirable effects depends on the dose level and the frequency of administration. However, as severe undesirable effects can occur even at lower doses, it is indispensable that patients are monitored regularly by the doctor at short intervals.

Lymphoma/Lymphoproliferative disorders: there have been reports of individual cases of lymphoma and other lymphoproliferative disorders which subsided in a number of cases once treatment with methotrexate had been discontinued.

When methotrexate is given by the intramuscular route, local undesirable effects (burning sensation) or damage (formation of sterile abscess, destruction of fatty tissue) at the site of injection can occur commonly. Subcutaneous application of methotrexate is locally well tolerated. Only mild local skin reactions (such as burning sensations, erythema, swelling, discolouration, pruritus, severe itching, pain) were observed, decreasing during therapy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via (see details below).

[To be completed nationally]

4.9 Overdose

a) Symptoms of overdose

Toxicity of methotrexate mainly affects the haematopoietic system.

b) Treatment measures in the case of overdose

Calcium folinate is the specific antidote for neutralising the toxic undesirable effects of methotrexate.

In cases of accidental overdose, a dose of calcium folinate equal to or higher than the offending dose of methotrexate should be administered intravenously or intramuscularly within one hour and dosing continued until the serum levels of methotrexate are below 10^{-7} mol/l.

In cases of massive overdose, hydration and urinary alkalinisation may be necessary to prevent precipitation of methotrexate and/or its metabolites in the renal tubules. Neither haemodialysis nor peritoneal dialysis has been shown to improve methotrexate elimination. Effective clearance of methotrexate has been reported with acute, intermittent haemodialysis using a high flux dialyser.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Folic acid analogues, ATC code: L01BA01

Antirheumatic medicinal product for the treatment of chronic, inflammatory rheumatic diseases and polyarthritic forms of juvenile idiopathic arthritis.

Mechanism of action

Methotrexate is a folic acid antagonist which belongs to the class of cytotoxic agents known as antimetabolites. It acts by the competitive inhibition of the enzyme dihydrofolate reductase and thus inhibits DNA synthesis. It has not yet been clarified, as to whether the efficacy of methotrexate, in the management of psoriasis, psoriasis arthritis, chronic polyarthritis, is due to an anti-inflammatory or immunosuppressive effect and to which extent a methotrexate-induced increase in extracellular adenosine concentration at inflamed sites contributes to these effects.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration, methotrexate is absorbed from the gastrointestinal tract. In case of low-dosed administration (dosages between 7.5 mg/m² and 80 mg/m² body surface area), the mean bioavailability is approx. 70 %, but considerable interindividual and intraindividual deviations are possible (25 – 100 %). Maximum serum concentrations are achieved after 1 – 2 hours.

Bioavailability of subcutaneous, intravenous and intramuscular injection is comparable and nearly 100 %.

Distribution

Approximately 50 % of methotrexate is bound to serum proteins. Upon being distributed into body tissues, high concentrations in the form of polyglutamates are found in the liver, kidneys and spleen in particular, which can be retained for weeks or months. When administered in small doses, methotrexate passes into the cerebrospinal fluid in minimal amounts. The terminal half-life is on average 6 – 7 hours and demonstrates considerable variation (3 – 17 hours). The half-life can be prolonged to 4 times the normal length in patients who possess a third distribution space (pleural effusion, ascites).

Biotransformation

Approx. 10 % of the administered methotrexate dose is metabolised intrahepatically. The principle metabolite is 7-hydroxymethotrexate.

Elimination

Excretion takes places, mainly in unchanged form, primarily renal via glomerular filtration and active secretion in the proximal tubulus.

Approx. 5 – 20 % methotrexate and 1 – 5 % 7-hydroxymethotrexate are eliminated biliary. There is pronounced enterohepatic circulation.

In the case of renal impairment, elimination is delayed significantly. Impaired elimination with regard to hepatic impairment is not known.

5.3 Preclinical safety data

Animal studies show that methotrexate impairs fertility, is embryo- and foetotoxic and teratogenic. Methotrexate is mutagenic *in vivo* and *in vitro*. As conventional carcinogenicity studies have not been performed and data from chronic toxicity studies in rodents are inconsistent, methotrexate is considered **not classifiable** as to its carcinogenicity to humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Sodium hydroxide for pH adjustment
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25 °C. Keep the pre-filled syringes in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Nature of container

Pre-filled syringes of colourless glass (type I) of 1 ml capacity with embedded injection needle. Plunger stoppers of chlorobutyl rubber (type I) and polystyrene rods inserted on the stopper to form the syringe plunger

or

Pre-filled syringes of colourless glass (type I) of 1 ml capacity with embedded injection needle. Plunger stoppers of chlorobutyl rubber (type I), polystyrene rods inserted on the stopper to form the syringe plunger and a safety system to prevent needle stick injury and reuse of the needle.

or

Pre-filled syringes of colourless glass (type I) of 1 ml capacity with enclosed injection needle. Plunger stoppers of chlorobutyl rubber (type I) and polystyrene rods inserted on the stopper to form the syringe plunger.

Pack sizes

Pre-filled syringes containing 0.15 ml, 0.20 ml, 0.25 ml, 0.30 ml, 0.35 ml, 0.40 ml, 0.45 ml, 0.50 ml, 0.55 ml or 0.60 ml solution are available in packs of 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 and 24 syringes with embedded s.c. injection needle and alcohol pads.

and

Pre-filled syringes containing 0.15 ml, 0.20 ml, 0.25 ml, 0.30 ml, 0.35 ml, 0.40 ml, 0.45 ml, 0.50 ml, 0.55 ml or 0.60 ml solution are available in packs of 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 and 24 syringes with embedded s.c. injection needle with safety system and alcohol pads.

and

Pre-filled syringes containing 0.15 ml, 0.20 ml, 0.25 ml, 0.30 ml, 0.35 ml, 0.40 ml, 0.45 ml, 0.50 ml, 0.55 ml or 0.60 ml solution are available in packs of 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 and 24 syringes with enclosed s.c. injection needle and alcohol pads.

For i.m and i.v use, a needle suitable for these routes of administration must be used: The needle enclosed in the pack is suitable for s.c. use only.

All pack sizes are available with graduation marks.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The manner of handling and disposal must be consistent with that of other cytotoxic preparations in accordance with local requirements. Pregnant healthcare personnel should not handle and/or administer Metoject.

Methotrexate should not come into contact with the skin or mucosa. In the event of contamination, the affected area must be rinsed immediately with ample amount of water.

For single use only.

Any unused medicinal product or waste should be disposed of in accordance with local requirements.

In some regions Metoject may be marketed with a safety system to prevent needle stick injury and reuse of the needle.

Instructions for subcutaneous use of Metoject without safety system

The best places for the injection are:

- upper thighs,
- abdomen except around the navel.

1. Clean the area around the chosen injection site (e.g. by using the enclosed alcohol pad).
2. Pull the protective plastic cap straight off.
3. Build a skin fold by gently squeezing the area at the injection site.
4. The fold must be held pinched until the syringe is removed from the skin after the injection.
5. Push the needle fully into the skin at a 90-degree angle.
6. Push the plunger down slowly and inject the liquid underneath the skin. Remove the syringe from the skin at the same 90-degree angle.

Instructions for subcutaneous use of Metoject with safety system

The best places for the injection are:

- upper thighs,
- abdomen except around the navel.

1. Clean the area around the chosen injection site (e.g. by using the enclosed alcohol pad).
2. Pull the protective plastic cap straight off.
3. Build a skin fold by gently squeezing the area at the injection site.
4. The fold must be held pinched until the syringe is removed from the skin after the injection.
5. Push the needle fully into the skin at a 90-degree angle.
6. Push the plunger down slowly and inject the liquid underneath the skin. Remove the syringe from the skin at the same 90-degree angle.
7. A protective cover will automatically enclose the needle.

Note: The protection system that is triggered by the release of the protective cover can only be activated when the syringe has been emptied completely by pushing down the plunger as far as it goes.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

<[To be completed nationally]>

**9. DATE OF FIRST MARKETING AUTHORISATION/RENEWAL OF THE
AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 02 October 2008

Date of latest renewal: 02 October 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

07/2018

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Методжект раствор для инъекций 50 мг/мл в предварительно заполненном шприце

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора содержит 50мг метотрексата (в виде метотрексата динатрия)

- 1 предварительно заполненный шприц с 0,15 мл раствора содержит 7,5 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,20 мл раствора содержит 10 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,25 мл раствора содержит 12,5 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,30 мл раствора содержит 15 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,35 мл раствора содержит 17,5 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,40 мл раствора содержит 20 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,45 мл раствора содержит 22,5 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,50 мл раствора содержит 25 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,55 мл раствора содержит 27,5 мг метотрексата.
- 1 предварительно заполненный шприц с 0,60 мл раствора содержит 30 мг метотрексата

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инъекций в предварительно заполненном шприце.
Прозрачный раствор желто-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Методжект показан для лечения:

- активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов,
- полиартритных форм тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита при недостаточной эффективности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП),
- тяжелых, не поддающихся лечению, инвалидизирующих форм псориаза при отсутствии адекватного ответа на другие виды терапии, такие как фототерапия, ПУВА- и терапия ретиноидами, а также тяжелых форм псориатического артрита у взрослых пациентов,

4.2 Способ применения и дозы

Назначать Методжект следует только врачам, хорошо знакомым с различными характеристиками лекарственного препарата и механизмом его действия. Рутинное введение препарата должно осуществляться медицинским персоналом. В случае клинической обоснованности, в отдельных случаях, введение препарата может быть делегировано пациенту. В этих случаях врач обязан предоставить детальную инструкцию по введению инъекции.

Методжект применяют **один раз в неделю**.

Пациент должен быть четко проинформирован о факте введения препарата **один раз в неделю**. Рекомендуется установить определенный день недели как день инъекции.

Выведение метотрексата замедленно у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (асцит, плевральный выпот). Такие пациенты нуждаются в особенно тщательном мониторинге токсичности, требуется снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение лечения метотрексатом (см. раздел 5.2 и 4.4).

Дозирование у взрослых пациентов с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **один раз в неделю**, введенная подкожно, внутримышечно или внутривенно. В зависимости от индивидуальной активности заболевания и переносимости пациентом, начальная доза может быть постепенно увеличена на 2,5 мг в неделю. Недельная доза, в целом, не должна превышать 25 мг. Однако дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут вызывать значительное увеличение токсичности, в частности, супрессию костного мозга. Ответ на терапию можно ожидать, примерно, через 4 - 8 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживающая доза должна быть постепенно снижена до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Дети и подростки младше 16 лет с полиартритными формами ювенильного идиопатического артрита

Рекомендуемая доза составляет 10 - 15 мг/м² площади поверхности тела (п.п.т.) **один раз в неделю**. В случаях устойчивости к терапии недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² **один раз в неделю**. Однако при увеличении дозы необходимо проводить более частый мониторинг.

Ввиду ограниченной доступности данных об внутривенном введении препарата у детей и подростков, парентеральное применение ограничивается подкожными инъекциями.

Пациенты с ЮИА должны всегда перенаправляться к ревматологу, специализирующемуся на лечении детей/подростков.

Не рекомендуется применение у детей младше 3 лет ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности в данной возрастной группе (см. раздел 4.4).

Дозирование у пациентов с тяжелыми формами псориаза и псоритическим артритом

Рекомендуемую пробную дозу, составляющую 5 - 10 мг, следует вводить парентерально, за одну неделю до начала терапии с целью выявления идиосинкразических нежелательных реакций. Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **один раз в неделю**, введенная подкожно, внутримышечно или внутривенно. Дозу следует повышать постепенно, но недельная доза метотрексата, в целом, не должна превышать 25 мг. Недельная доза выше 20 мг может быть связана со значительным увеличением токсичности, в частности, супрессией костного мозга. Ответ на терапию можно ожидать примерно через 2 - 6 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживающая доза метотрексата должна быть постепенно снижена до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Максимальная недельная доза

Доза может быть, при необходимости, увеличена, но, в целом, не должна превышать максимальную рекомендуемую недельную дозу 25 мг. В некоторых исключительных случаях более высокая доза может быть клинически оправдана, но она не должна превышать максимальную еженедельную дозу метотрексата 30 мг, поскольку будет наблюдаться значительное повышение токсичности.

Пациенты с нарушением функции почек

Методжект следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек. Дозу следует корректировать следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Методжект не должен применяться

См. раздел 4.3.

Пациенты с нарушением функции печени

Метотрексат следует применять с особой осторожностью, либо не применять вообще, у пациентов со значимым заболеванием печени в настоящее время или в анамнезе, особенно если оно вызвано употреблением алкоголя. Метотрексат противопоказан, если уровень билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Полный перечень противопоказаний представлен в разделе 4.3.

Применение у пациентов пожилого возраста

Следует рассмотреть снижение дозы у пациентов пожилого возраста в связи со сниженной функцией печени и почек, а также из-за снижения запаса фолиевой кислоты, которое происходит с возрастом.

Применение у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (плевральный выпот, асцит)

Поскольку период полувыведения метотрексата у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве может увеличиваться до 4 раз по отношению к нормальной продолжительности, может потребоваться уменьшение дозы или, в некоторых случаях, прекращение применения метотрексата (см. разделы 5.2 и 4.4).

Продолжительность и способ применения

Препарат предназначен только для однократного применения.

Методжект можно вводить подкожно, внутривенно или внутримышечно (у детей и подростков только подкожно или внутримышечно).

Общая продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

Примечание:

При переходе с приема внутрь на парентеральное введение может потребоваться уменьшение дозы в связи с различиями в биодоступности метотрексата после приема внутрь.

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

4.3 Противопоказания

Методжект противопоказан при:

- повышенной чувствительности к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1,
- тяжелом нарушении функции печени (см. раздел 4.2),
- злоупотреблении алкоголем,

- тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. раздел 4.2 и раздел 4.4),
- существующих нарушениях со стороны крови, таких как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия,
- серьезных, острых или хронических инфекциях, таких как туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита,
- наличии язв в полости рта и установленной активной язвенной болезни желудочно-кишечного тракта,
- беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел 4.6),
- сопутствующей вакцинации живыми вакцинами.

4.4 Особые указания

Пациентов необходимо четко проинформировать о необходимости введения препарата **один раз в неделю**, а не каждый день. Пациентов, проходящих курс лечения, следует должным образом наблюдать, для выявления и оценки признаков возможного токсического воздействия или нежелательных реакций с минимальной задержкой во времени. Поэтому лечение метотрексатом следует начинать и проводить только под руководством врачей, имеющих знания и опыт применения терапии антиметаболитами. Ввиду возможного развития тяжелых, или даже фатальных токсических реакций, пациенты должны быть полностью проинформированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах по безопасности.

Рекомендуемые исследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом после периода отсутствия лечения

Необходимо выполнить полный общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определение активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина, рентгенограмму грудной клетки и исследование функции почек. При наличии клинических показаний следует исключить туберкулез и гепатит.

Во время лечения (не реже одного раза в месяц в течение первых шести месяцев лечения и каждые 3 месяца впоследствии)

При увеличении дозы необходимо рассмотреть возможность увеличения частоты мониторинга пациентов.

1. Обследование для выявления изменений слизистой оболочки полости рта и глотки.
2. Полный общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, и на фоне очевидно безопасных дозировок. В случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прекратить применение лекарственного препарата и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам следует рекомендовать сообщать о любых признаках и симптомах, указывающих на инфекцию. Пациентам, которые одновременно получают препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), требуется тщательный мониторинг с контролем числа форменных элементов крови и тромбоцитов.
3. Исследование функции печени: Особое внимание необходимо уделять выявлению возможного токсического влияния на печень. Не следует начинать или следует прекратить

лечение в случае обнаружения отклонений при исследовании функции печени или биопсии печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе. Такие нарушения обычно исчезают в течение 2 недель, после чего по усмотрению лечащего врача лечение может быть возобновлено. Отсутствует очевидная необходимость проведения биопсии печени для контроля печеночной токсичности у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Спорным остается вопрос о проведении биопсии печени у пациентов с псориазом перед началом и во время лечения. Проведение дальнейших исследований необходимо для того, чтобы установить, возможно ли достаточно точное определение гепатотоксичности с помощью серийного биохимического анализа крови или пропептида коллагена III типа. Оценку следует проводить на индивидуальной основе в каждом случае и дифференциацией между пациентами без факторов риска и пациентами с факторами риска, такими как предшествующее избыточное употребление алкоголя, стойкое повышение активности ферментов печени, заболевание печени в анамнезе, наследственное заболевание печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, значимое применение гепатотоксичных препаратов или химических веществ в анамнезе и длительное лечение метотрексатом или совокупная доза препарата 1,5 г и более.

Контроль печеночных ферментов в сыворотке крови: У 13 - 20% пациентов сообщалось о транзиторном повышении активности трансаминаз до 2 - 3 раз выше верхней границы нормы. В случае устойчивого повышения активности печеночных ферментов следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения.

Ввиду потенциального токсического воздействия метотрексата на печень во время лечения пациентов, *за исключением случаев очевидной необходимости*, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или значительно сократить употребление алкоголя (см. раздел 4.5). У пациентов, применяющих другие гепатотоксические лекарственные препараты или препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), требуется тщательный мониторинг активности печеночных ферментов. Это также необходимо принимать во внимание при одновременном применении лекарственных препаратов с гематологической токсичностью (например, лефлуномид).

4. Функцию почек следует контролировать с помощью тестов на функцию почек и анализа мочи (см. раздел 4.2 и 4.3). Поскольку метотрексат выводится в основном почками, в случае нарушения функции почек следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме крови, что может привести к тяжелым нежелательным эффектам.

В случае возможного снижения функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) мониторинг следует проводить чаще. Это относится, в частности, к случаям одновременного применения препаратов, влияющих на выведение метотрексата, вызывающих повреждение почек (например, нестероидные противовоспалительные препараты), а также препаратов, способных нарушать процесс кроветворения. Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Оценка дыхательной системы: Особое внимание следует обращать на симптомы нарушения функции легких, и, в случае необходимости, следует провести соответствующие тесты функции легких. Поражение легких требует быстрой диагностики и отмены метотрексата. Симптомы поражения легких (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 сопровождающийся эозинофилией крови, также сообщалось о случаях с летальным исходом. Несмотря на то, что клинические симптомы разнообразны, типичными признаками индуцированного метотрексатом поражения легких являются лихорадка, кашель, одышка, гипоксемия и наличие инфильтратов на

рентгенограмме грудной клетки; необходимо исключить инфекцию. Такое поражение может возникать при любых дозах.

Кроме того, сообщалось о легочном альвеолярном кровотечении при применении метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. 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.

б. За счет влияния на иммунную систему метотрексат способен нарушать ответ на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность также требуется при наличии хронических неактивных инфекционных заболеваний (например, опоясывающий герпес, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. В период терапии метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

При применении низких доз метотрексата у пациентов могут образоваться злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение следует прекратить. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

Одновременное применение антагонистов фолиевой кислоты, таких как триметоприм/сульфаметоксазол, в редких случаях может увеличить риск развития острой мегалобластной панцитопении.

Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения дерматита, вызванного облучением, и солнечных ожогов (ремиссия побочных эффектов лучевой терапии). Псориатические очаги могут обостряться при УФ-облучении и одновременной терапии метотрексатом.

Выведение метотрексата замедленно у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (асцит, плевральный выпот). Такие пациенты нуждаются в особенно тщательном мониторинге токсичности, и может потребоваться уменьшение дозы или, в некоторых случаях, прекращение лечения метотрексатом. Перед началом лечения метотрексатом асцит и плевральный выпот должны быть дренированы (см. раздел 5.2).

Диарея и язвенный стоматит могут быть признаками развития токсических эффектов и требуют прекращения терапии. В противном случае может произойти перфорация кишечника, приводящая к геморрагическому энтериту и смерти.

Применение витаминных препаратов или других препаратов, содержащих фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производных, может снижать эффективность метотрексата.

При лечении псориаза применение метотрексата должно ограничиваться тяжелыми, не поддающимися лечению, инвалидизирующими формами псориаза при отсутствии адекватного ответа на другие виды терапии, но только в тех случаях, когда диагноз был установлен с помощью биопсии и/или после консультации с врачом-дерматологом.

У онкологических больных, получавших терапию метотрексатом, наблюдалась энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия, развитие которой не может быть исключено при терапии метотрексатом по показаниям, не связанным с онкологией.

Фертильность и репродуктивная функция

Фертильность

Сообщалось, что метотрексат вызывает олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею у людей во время лечения и в течение короткого периода после прекращения

терапии, а также вызывает нарушение фертильности, влияя на сперматогенез и оогенез в период применения метотрексата - эффекты, которые, по-видимому, обратимы при прекращении терапии.

Тератогенность - репродуктивный риск

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и пороки развития плода у человека. Следовательно, возможные риски в отношении репродуктивной функции, прерывания беременности и врожденных пороков развития следует обсудить с женщинами детородного возраста (см. Раздел 4.6). Перед применением метотрексата необходимо подтвердить отсутствие беременности. Во время проведения лечения женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции, продолжение применения которой также необходимо, по крайней мере, в течение шести месяцев после прекращения терапии.

Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе 4.6.

Натрий

В одной дозе данного лекарственного препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е., он практически не содержит натрия.

Пациенты детского возраста

Не рекомендуется применение у детей младше 3 лет ввиду недостаточных данных по эффективности и безопасности в данной возрастной группе (см. раздел 4.2).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и прочие формы взаимодействия

Оксид азота

Использование оксида азота усиливает влияние метотрексата на метаболизм фолата, что приводит к увеличению токсичности, такой как тяжелая, непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Хотя этот эффект может быть уменьшен путем введения фолината кальция, следует избегать их одновременного использования.

Алкоголь, гепатотоксические лекарственные препараты, препараты, угнетающие кроветворение

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксических препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата (см. раздел 4.4). За пациентами, одновременно применяющими другие гепатотоксические препараты (например, лефлуномид), необходимо проводить тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного применения препаратов с гематологической токсичностью (например, лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин). При одновременном применении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

Комбинированное лечение метотрексатом и ретиноидами, такими как ацитретин или этретинат, увеличивает риск развития гепатотоксичности.

Антибиотики для приема внутрь

Пероральные антибиотики, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и не всасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут воздействовать на печеночно-кишечную циркуляцию путем подавления кишечной микрофлоры или бактериального метаболизма.

Антибиотики

Антибиотики, такие как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин и цефалотин, могут, в отдельных случаях, уменьшать почечный клиренс метотрексата, вызывая, таким образом, увеличение концентрации метотрексата в сыворотке крови с возможным развитием одновременной гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Связывание лекарственных препаратов с белками плазмы крови

Метотрексат связывается с белками крови, и может быть вытеснен другими связывающимися с белками препаратами, такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины, тетрациклины, хлорамфеникол, а также пара-аминобензойная кислота и препараты из группы «кислотных» противовоспалительных препаратов, что может привести к повышению токсичности при совместном применении.

Пробенецид, слабые органические кислоты, пиразолы и нестероидные противовоспалительные препараты

Пробенецид, слабые органические кислоты, такие как «петлевые» диуретики, и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и могут приводить к увеличению его концентраций в сыворотке крови, что вызывает увеличение гематологической токсичности. Существует также возможность увеличения токсичности при комбинированном применении низкой дозы метотрексата и нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов или салицилатов.

Лекарственные препараты, вызывающие нежелательные реакции со стороны костного мозга

В случае лечения препаратами, вызывающими нежелательные реакции со стороны костного мозга (например, сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметаксозол, хлорамфеникол, пириметамин), необходимо учитывать возможность возникновения выраженных нарушений кроветворения.

Лекарственные препараты, вызывающие дефицит фолиевой кислоты

Совместное применение препаратов, вызывающих дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметаксозол) может привести к увеличению токсичности метотрексата. Особая осторожность требуется в случае уже существующего дефицита фолиевой кислоты.

Препараты, содержащие фолиевую кислоту и фолиниевую кислоту

Применение витаминных препаратов или других препаратов, содержащих фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производных, может снижать эффективность метотрексата.

Другие противоревматические лекарственные препараты

При одновременном проведении терапии метотрексатом и применении других противоревматических лекарственных средств (например, соединений золота, пенициллина, гидроксихлорохин, сульфасалазина, азатиоприна, циклоспорина), усиления токсических эффектов метотрексата, как правило, не ожидается.

Сульфасалазин

Несмотря на то, что комбинация метотрексата и сульфасалазина увеличивает эффективность метотрексата и, таким образом, приводит к повышению частоты нежелательных эффектов за счет подавления сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты, такие нежелательные эффекты наблюдались в нескольких исследованиях только в редких

случаях.

Меркаптопурин

Метотрексат увеличивает концентрацию меркаптопурина в плазме крови. Следовательно, при комбинации метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы.

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном применении ингибиторов протонного насоса, таких как омепразол или пантопризол, возможны лекарственные взаимодействия. Совместное применение метотрексата и омепразола увеличивает время выведения метотрексата почками. Сообщалось об одном случае снижения выведения почками метаболита, 7-гидроксиметотрексата, при применении в комбинации с пантопризолом, что сопровождалось миалгией и дрожью.

Теofilлин

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина; при совместном применении с метотрексатом следует контролировать концентрации теофиллина.

Напитки, содержащие кофеин или теофиллин

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления чрезмерного количества кофеин-содержащих и теофиллин-содержащих напитков (кофе, безалкогольные кофеин-содержащие напитки, черный чай).

4.6 Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность

Женщины детородного возраста / Контрацепция у женщин

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, и эффективная контрацепция должна использоваться во время проведения лечения метотрексатом и, по меньшей мере, в течение 6 месяцев после его завершения (см. раздел 4.4). Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития плода, связанных с метотрексатом, и наличие беременности должно быть исключено с помощью соответствующих мер, например, теста на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторять по мере необходимости (например, после любого перерыва в использовании контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

Контрацепция у мужчин

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. Было показано, что метотрексат является генотоксичным в исследованиях на животных, поэтому риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск развития пороков развития или выкидыша после воздействия низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю). В отношении более высоких доз недостаточно данных для оценки рисков пороков развития или выкидыша после воздействия на организм отца.

В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения партнера мужского пола, и в течение, как минимум, 6 месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 6 месяцев после прекращения применения метотрексата.

Беременность

Метотрексат противопоказан во время беременности при неонкологических показаниях (см. раздел 4.3). Если беременность возникает во время лечения метотрексатом и в период до шести месяцев после завершения лечения, пациентке необходима медицинская консультация относительно риска вредного воздействия на ребенка, связанного с лечением, и провести ультразвуковое исследование, чтобы подтвердить нормальное развитие плода.

В исследованиях на животных метотрексат показал репродуктивную токсичность, особенно в течение первого триместра (см. раздел 5.3). Было показано, что метотрексат является тератогенным для человека; сообщалось, что он вызывает гибель плода, выкидыши и/или врожденные пороки развития (например, черепно-лицевые, сердечно-сосудистые, нарушения развития центральной нервной системы и пороки развития конечностей).

Метотрексат является мощным человеческим тератогеном, вызывающим повышенный риск спонтанных абортов, внутриутробного ограничения роста и врожденных пороков развития в случае воздействия во время беременности.

- Сообщалось о спонтанных абортах у 42,5 % беременных женщин, подвергшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю), по сравнению с 22,5 % у пациентов, которым назначали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.
- Серьезные пороки развития возникали у 6,6 % живых новорожденных у женщин, подвергавшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности, по сравнению с примерно 4 % живых новорожденных у пациенток, которые получали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.

Получено недостаточно данных относительно воздействия метотрексата в дозах выше 30 мг/неделю во время беременности, но ожидается более высокая частота спонтанных абортов и врожденных пороков развития.

Когда применение метотрексата было прекращено до зачатия, сообщалось о нормальном течении беременности.

Грудное вскармливание

Метотрексат проникает в грудное молоко. Из-за возможности развития тяжелых побочных реакций у младенцев на грудном вскармливании, Методжект противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3). Поэтому грудное вскармливание должно быть прекращено до и во время приема препарата.

Фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и оогенез и может снижать фертильную функцию. Сообщалось, что у человека метотрексат вызывает олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею. Эти эффекты, по-видимому, являются обратимыми после прекращения терапии в большинстве случаев.

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами

Во время лечения могут возникать симптомы со стороны центральной нервной системы, например, ощущение усталости и головокружение, применение препарата Методжект может оказывать небольшое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее серьезные побочные реакции метотрексата включают подавление функции костного мозга, легочную токсичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, тромбоэмболию, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Наиболее часто встречаемые (очень часто) побочные реакции метотрексата включают желудочно-кишечные расстройства, например стоматит, диспепсию, боли в животе, тошноту, потерю аппетита и нарушение функции печени в анализах, например, увеличение АЛТ, АСАТ, билирубина, щелочной фосфатазы. Другими часто (часто) возникающими неблагоприятными реакциями являются лейкопения, анемия, тромбопения, головная боль, усталость, сонливость, пневмония, интерстициальный альвеолит/ пневмония, зачастую ассоциированная с эозинофилией, язвы в полости рта, диарея, экзантемы, эритемы и зуд.

Табличные список побочных реакций

Наиболее значимыми нежелательными эффектами является подавление системы кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Частота встречаемости нежелательных эффектов классифицирована следующим образом: Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: Фарингит.

Редко: Инфекция (включая реактивацию неактивной хронической инфекции), сепсис, конъюнктивит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Очень редко: лимфома (см. «описание» ниже).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: Лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: Панцитопения.

Очень редко: Агранулоцитоз, тяжелое угнетение костномозгового кроветворения, лимфопролиферативные расстройства (см. «описание» ниже).

Частота неизвестна: Эозинофилия

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: Аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Редко: Развитие сахарного диабета.

Нарушения психики

Нечасто: Депрессия, спутанность сознания.

Редко: Изменение настроения.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: Головная боль, усталость, сонливость.

Нечасто: Головокружение.

Очень редко: Боль, мышечная астения или парестезия конечностей, изменения вкуса (металлический вкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич.

Частота неизвестна: Энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: Расстройства зрения.

Очень редко: Нарушение зрения, ретинопатия.

Нарушения со стороны сердца

Редко: Перикардит, экссудативный выпот, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: Гипотензия, тромбоэмболических явлений

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: Пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождающийся эозинофилией. Симптомы, указывающие на потенциально тяжелое повреждение легких (интерстициальный пневмонит), включают: сухой, непродуктивный кашель, одышку и лихорадку.

Редко: Легочный фиброз, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, одышка и бронхиальная астма, плевральный выпот.

Частота неизвестна: Носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: Стomatит, диспепсия, тошнота, отсутствие аппетита, боль в животе.

Часто: Язвы в полости рта, диарея.

Нечасто: Образование язв и кровотечение в желудочно-кишечном тракте, энтерит, рвота, панкреатит.

Редко: Гингивит.

Очень редко: Кровавая рвота, кровотечение, токсический мегаколон.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящей системы (см. раздел 4.4).

Очень часто: Отклонения показателей функции печени (повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина)

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

Редко: Острый гепатит.

Очень редко: Печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: Экзантема, эритема, зуд.

Нечасто: Фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узелков, кожные язвы, опоясывающий герпес, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница.

Редко: Повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит.

Очень редко: Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), повышенная пигментация ногтей, острый паронихий, фурункулез, телеангиэктазии.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: Артралгия, миалгия, остеопороз.

Редко: Стрессовый перелом.

Частота неизвестна: остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным нарушениям).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Редко: Почечная недостаточность, олигурия, анурия, электролитные нарушения.

Частота неизвестна: Протеинурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: Воспаление и язвы влагалища.

Очень редко: Потеря либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушение менструаций, вагинальные выделения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко: Лихорадка, нарушение заживления ран.

Очень редко: локальное повреждение (образование стерильного абсцесса, липодистрофия) в месте введения при назначении внутримышечно или подкожно

Частота неизвестна: Астения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота и тяжесть нежелательных эффектов зависят от дозы и частоты введения препарата. Однако тяжелые нежелательные эффекты могут возникать даже при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, получающие метотрексат, регулярно с короткими интервалами проходили медицинское обследование.

Лимфома/лимфопролиферативные нарушения: сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом и других лимфопролиферативных нарушений, которые в ряде случаев исчезали после отмены лечения метотрексатом.

При применении метотрексата внутримышечно в месте инъекции могут возникнуть локальные нежелательные эффекты (ощущение жжения) или повреждения (образование стерильного абсцесса, разрушение жировой ткани) Метотрексат обладает хорошей местной переносимостью при подкожном введении. Отмечались только легкие местные кожные реакции (например, ощущение жжения в месте введения, эритема, припухлость, изменение цвета, зуд, сильный зуд, боль), которые уменьшались в процессе лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата является важным. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы/риска лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях с помощью (подробные данные представлены ниже).

[Заполняется для конкретной страны]

4.9 Передозировка

а) Симптомы передозировки

Токсичность метотрексата в основном влияет на систему кроветворения.

б) Меры лечения в случае передозировки

Для нейтрализации токсичных нежелательных эффектов метотрексата рекомендуется применять специфический антидот - кальция фолинат.

При случайной передозировке, в течение первого часа после введения метотрексата, следует внутривенно или внутримышечно ввести дозу кальция фолината, равную или превышающую введенную дозу метотрексата. Лечение продолжают пока концентрация метотрексата в сыворотке крови не снизится до 10^{-7} моль/л.

В случаях массивной передозировки проводят гидратацию организма и защелачивание мочи для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают выведение метотрексата. Эффективный клиренс метотрексата может быть достигнут путем экстренного прерывистого гемодиализа с использованием высокой скорости потока диализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: аналоги фолиевой кислоты

Код АТХ: L01BA01

Противоревматический лекарственный препарат для лечения хронических, воспалительных ревматических заболеваний и полиартрических форм ювенильного идиопатического артрита.

Механизм действия

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, принадлежащим к классу цитотоксических препаратов, известных как антиметаболиты. Он действует путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, таким образом, ингибируя синтез ДНК. В настоящее время неизвестно, чем обусловлена эффективность метотрексата при лечении псориаза, псориатического артрита и ревматоидного артрита: его противовоспалительным или иммуносупрессивным действием, а также в какой степени эффективность терапии связана с вызванным метотрексатом увеличением внеклеточной концентрации аденозина в местах воспаления.

5.2 Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь метотрексат всасывается из желудочно-кишечного тракта. При приеме низких доз метотрексата (дозировки от 7,5 до 80 мг/м² площади поверхности тела) средняя биодоступность составляет около 70 %, однако возможны значительные межиндивидуальные и внутрииндивидуальные отклонения (25 – 100 %). Максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются через 1 - 2 ч.

Биодоступность после подкожного, внутривенного и внутримышечного введения сопоставима и составляет почти 100 %.

Распределение

Примерно 50 % метотрексата связывается с белками сыворотки крови. После распределения в тканях организма высокие концентрации в форме полиглутаматов наблюдаются в печени, почках и селезенке и могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев. При применении в низких дозах метотрексат проникает в спинномозговую жидкость в минимальных количествах. Терминальный период полувыведения составляет 6 - 7 ч и демонстрирует значительные колебания (3 - 17 ч). Период полувыведения может увеличиться до 4 раз по отношению к нормальной продолжительности у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (плевральный выпот, асцит).

Метаболизм

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

Выведение

Выделяется преимущественно почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах.

Примерно 5 - 20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью. Подвергается выраженной энтерогепатической циркуляции.

Выведение препарата при нарушении функции почек значительно замедлено. Отсутствуют данные о нарушении выведения при нарушении функции печени.

5.3 Доклинические данные по безопасности

По данным исследований на животных метотрексат нарушает фертильность, проявляет эмбрио-, фетотоксичное и тератогенное действие. Метотрексат проявляет мутагенную активность *in vivo* и *in vitro*. Поскольку обычные исследования канцерогенности на грызунах не проводились, а данные исследований хронической токсичности у грызунов являются противоречивыми, метотрексат **не подлежит классификации** относительно канцерогенного действия для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Учитывая отсутствие исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

2 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 25°C. Предварительно заполненные шприц следует хранить во

вторичной картонной упаковке для защиты от воздействия света.

6.5 Тип и содержимое упаковки

Предварительно заполненные шприц из бесцветного стекла (тип 1) объемом 1 мл с интегрированной иглой для инъекции. Заглушка поршня из хлорбутиловой резины (тип 1) и шток поршня из полистирола вставлены в заглушку, тем самым образуя поршень шприца

или

Предварительно заполненные шприц из бесцветного стекла (тип 1) объемом 1 мл с интегрированной иглой для инъекции. Заглушка поршня из хлорбутиловой резины (тип 1) и шток поршня из полистирола вставлены в заглушку, тем самым образуя поршень шприца и систему безопасности для предотвращения повреждения иглой и повторного использования иглы

Или

Предварительно заполненные шприц из бесцветного стекла (тип 1) объемом 1 мл с приложенной иглой для инъекции. Заглушка поршня из хлорбутиловой резины (тип 1) и шток поршня из полистирола вставлены в заглушку, тем самым образуя поршень шприца

Объем упаковки:

Предварительно заполненный шприц, содержащие 0,15 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,55 мл или 0,6 мл раствора доступны в упаковках по 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 и 24 предварительно заполненных шприцах с встроенной подкожной иглой для инъекции и спиртовой салфеткой

И

Предварительно заполненный шприц, содержащие 0,15 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,55 мл или 0,6 мл раствора доступны в упаковках по 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 и 24 предварительно заполненных шприцах с встроенной подкожной иглой для инъекции с системой безопасности и спиртовой салфеткой

И

Предварительно заполненный шприц, содержащие 0,15 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,55 мл или 0,6 мл раствора доступны в упаковках по 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 и 24 предварительно заполненных шприцах с приложенной подкожной иглой для инъекции и спиртовой салфеткой

Для внутримышечного и внутривенного введения следует использовать соответствующую иглу: игла, вложенная в упаковку, пригодна только для подкожного введения.

Все виду упаковок доступны в продаже с соответствующими метками на упаковке.

В продаже могут присутствовать упаковки не всех размеров.

6.6 Меры предосторожности при утилизации и других видах обращения

Обращение и утилизация должны осуществляться в соответствии с местными требованиями. Беременные медицинские работники не должны контактировать и/или вводить препарат Методжект шприц-ручка.

Необходимо избегать попадания метотрексата на кожу и слизистые оболочки. В случае контакта, пораженный участок следует немедленно промыть большим количеством воды.

Только для однократного применения.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Инструкции по подкожному введению Методжекта без системы безопасности

Наиболее подходящими участками для выполнения инъекций являются:

- верхняя часть бедра,
 - живот за исключением области вокруг пупка.
1. Очистите область вокруг выбранного места инъекции (например, с помощью прилагаемой спиртовой салфетки).
 2. Снимите колпачок с иглы.
 3. Захватите складку на коже, осторожно сжимая участок в месте инъекции.
 4. Складку следует удерживать до удаления из кожи иглы после инъекции шприца Методжект.
 5. Введите иглу в складку кожи под углом 90°.
 6. Нажмите поршень медленно вниз и введите жидкость под кожу. Под углом 90° извлеките шприц из кожи.

Инструкции по подкожному введению Методжекта с системой безопасности

Наиболее подходящими участками для выполнения инъекций являются:

- верхняя часть бедра,
 - живот за исключением области вокруг пупка.
1. Очистите область вокруг выбранного места инъекции (например, с помощью прилагаемой спиртовой салфетки).
 2. Снимите колпачок с иглы.
 3. Захватите складку на коже, осторожно сжимая участок в месте инъекции.
 4. Складку следует удерживать до удаления из кожи иглы после инъекции шприца Методжект.
 5. Введите иглу в складку кожи под углом 90°.
 6. Нажмите поршень медленно вниз и введите жидкость под кожу. Под углом 90° извлеките шприц из кожи.
 7. Защитный колпачок автоматически закроет иглу.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ
Театрштрассе 6
22880 Ведель
Германия

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

[Заполняется для конкретной страны]

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПРОДЛЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 02.10.2008

Дата последней перерегистрации: 02.10.2013

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

07/2018