

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Методжект раствор для подкожного введения 50 мг/мл

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 мл раствора содержит 50мг метотрексата (в виде метотрексата динатрия 54,84 мг)

- 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. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная жидкость от желтого до желто-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**4.1 Терапевтические показания**

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,
- болезнь Крона от легкой до умеренной степени тяжести в качестве монотерапии или в комбинации с кортикостероидами у взрослых пациентов, рефракторных к тиопуринам или с их непереносимостью.

4.2 Способ применения и дозы

Важные предостережения о дозировании препарата Методжект (метотрексат)

При лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза и псориатического артрита, а также болезни Крона, Методжект (метотрексат) должен вводиться 1 раз в неделю. Ошибки дозирования Методжекта (метотрексата) могут привести к серьезным нежелательным реакциям, включая смерть. Просьба ознакомиться с данным разделом краткой характеристики лекарственного препарата очень внимательно.

Метотрексат должен назначаться только врачом, имеющим опыт применения метотрексата и понимающим риски данной терапии. 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. Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первую инъекцию Методжекта следует проводить под непосредственным наблюдением врача.

В этих случаях врач обязан предоставить детальную инструкцию по введению инъекции.

Методжект применяют **один раз в неделю** подкожно.

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. 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**, введенная подкожно. 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.

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 псориатическим 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. 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.

Дозирование у пациентов с болезнью Крона

- Индукционная терапия:

25 мг/неделю, введенные подкожно.

Ответ на терапию можно ожидать через приблизительно 8 – 12 недель.

- Поддерживающая терапия:

15 мг/неделю, введенные подкожно.

Нет достаточного опыта применения Методжекта у детей с тем, чтобы рекомендовать его применение у данной категории пациентов с болезнью Крона.

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 вводится подкожно. См. раздел 6.6 инструкции по подкожному введению.

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 и меры предосторожности

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

Приведенные ниже тесты необходимо проводить каждую неделю в течение первых двух недель, затем каждые две недели в течение следующего месяца; впоследствии, в зависимости от количества лейкоцитов и стабильности состояния пациента, не реже одного раза в месяц в течение следующих шести месяцев и не реже одного раза в три месяца в дальнейшем.

При увеличении дозы следует также учитывать увеличение частоты мониторинга. Особенно пожилых пациентов следует обследовать на предмет ранних признаков токсичности через короткие промежутки времени.

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: Лечение не следует начинать или следует прекратить при наличии стойких или значительных отклонений в функциональных тестах печени, других неинвазивных исследованиях фиброза печени или биопсии печени.
У пациентов с частотой 13–20 % сообщалось о временном повышении активности трансаминаз в два или три раза по сравнению с верхней границей нормы. Стойкое повышение активности печеночных ферментов и/или снижение сывороточного альбумина может свидетельствовать о тяжелой гепатотоксичности. В случае стойкого повышения активности печеночных ферментов следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении терапии.
Гистологическим изменениям, фиброзу и, реже, циррозу печени могут не предшествовать отклонения от нормы показателей функции печени. При циррозе печени бывают случаи, когда трансаминазы в норме. Поэтому следует рассмотреть неинвазивные методы диагностики для мониторинга состояния печени, в дополнение к функциональным пробам печени. Биопсия печени должна рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом сопутствующих заболеваний пациента, истории болезни и рисков, связанных с биопсией. Факторы риска гепатотоксичности включают чрезмерное предшествующее употребление алкоголя, стойкое повышение уровня

ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, семейный анамнез наследственных заболеваний печени, сахарный диабет, ожирение и предыдущий контакт с гепатотоксичными препаратами или химическими веществами и длительное лечение метотрексатом.

Во время лечения метотрексатом не следует назначать дополнительные гепатотоксические лекарственные средства, за исключением случаев крайней необходимости. Следует избегать употребления алкоголя (см. разделы 4.3 и 4.5). У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические лекарственные средства, следует проводить более тщательный мониторинг ферментов печени. Следует соблюдать повышенную осторожность у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как на фоне терапии метотрексатом в единичных случаях развивался цирроз печени без повышения активности трансаминаз.

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. Легочные нарушения, вызванные метотрексатом, не всегда были полностью обратимы.

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.

6. 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/сульфометоксазол, 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.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о случаях прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получавших метотрексат, в основном в комбинации с другими иммунодепрессантами. ПМЛ может привести к летальному исходу, и ее следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией с впервые возникшей или ухудшающейся неврологической симптоматикой.

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, аборты 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 внутрипеченочную 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), усиления токсических эффектов метотрексата, как правило, не ожидается.

Циклоспорин

Циклоспорин может усиливать эффективность и токсичность метотрексата. Существует повышенный риск нарушения функции почек. Кроме того, существует биологическая вероятность чрезмерной иммуносупрессии и связанных с ней осложнений.

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 пантопразол, 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 пантопразолом, 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 Фертильность, беременность и лактация

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, 3-х месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 3-х месяцев после прекращения применения метотрексата.

Беременность

Метотрексат противопоказан во время беременности при онкологических 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 аборт, 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 аборт и врожденных пороков развития.

Когда применение метотрексата было прекращено до зачатия, сообщалось о нормальном течение 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, тромбоземболию, 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/пневмонит, зачастую ассоциированная с эозинофилией, язвы в полости рта, диарея, экзантемы, эритемы и зуд.

Табличный 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

Нечасто: 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/гипестезия, изменения вкуса (металлический привкус), 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, тромбоэмболические явления.

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: фиброз легких, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, одышка и бронхиальная астма, плевральный выпот.

Частота неизвестна: носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: стоматит, 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.

Частота неизвестна: эксфолиация кожи/эксфолиативный дерматит.

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, ухудшение заживления ран.

Очень редко: местное повреждение (образование стерильного абсцесса, липодистрофия) в месте инъекции после внутримышечного или подкожного введения.

Частота неизвестна: астения, некроз в месте инъекции, отек.

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.

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

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by <https://www.rceth.by>

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 национальной системы сообщения о нежелательных реакциях.

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 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства. Иммунодепрессанты. Прочие иммунодепрессивные средства.

Код АТХ: L04AX03

Противоревматический лекарственный препарат для лечения хронических, воспалительных ревматических заболеваний и полиартрических форм ювенильного идиопатического артрита. Иммуномодулирующий и противовоспалительный агент при лечении болезни Крона.

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, хронического полиартрита и болезни Крона: его противовоспалительным или иммуносупрессивным действием, а также в какой степени эффективность терапии связана с вызванным метотрексатом увеличением внеклеточной концентрации аденозина в местах воспаления.

Международные клинические рекомендации приводят лечение метотрексатом как второй выбор для пациентов с болезнью Крона, которые не переносят или не отвечают на иммуномодуляторы первой линии, такие как азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6 МП).

Нежелательные явления, наблюдаемые в исследованиях, проведенных с метотрексатом для болезни Крона в кумулятивных дозах, не показали отличий в уже известном профиле безопасности метотрексата. Следовательно, при применении метотрексата для лечения

болезни Крона должны быть приняты те же меры предосторожности, что и при других ревматических и неревматических показаниях метотрексата (см. разделы 4.4 и 4.6).

5.2 Фармакокинетические свойства

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 при подкожном введении 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 неизмененном 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 Данные доклинических исследований 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 ХАРАКТЕРИСТИКИ

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

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Смотреть в разделе 6.3.

6.5 Тип и содержимое упаковки

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 шприцем с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с перфорацией для открывания пачки.

6.6 Особые меры предосторожности по утилизации и другому обращению

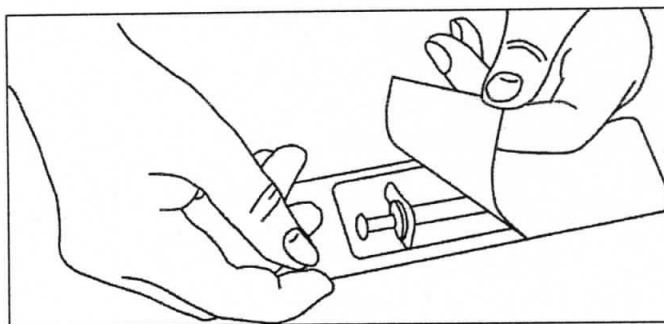
Методика подкожного введения препарата

При обращении и утилизации препарата необходимо соблюдать осторожность и следовать локальным правилам обращения с цитотоксическими препаратами.

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

1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата Методжект®, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую блистер с наполненным шприцем с препаратом.

2. Откройте блистер, содержащий шприц с препаратом, удерживая пластиковую часть блистера одной рукой и отделяя бумажное покрытие другой рукой.



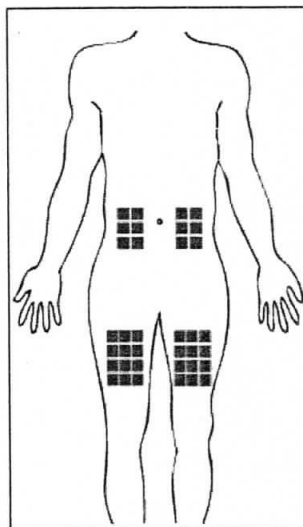
Перед применением необходимо осмотреть раствор препарата в шприце на предмет отсутствия в нем посторонних частиц. Препарат, содержащий посторонние частицы, применять нельзя!

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:

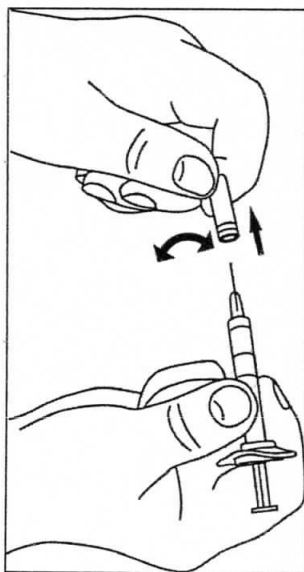


- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

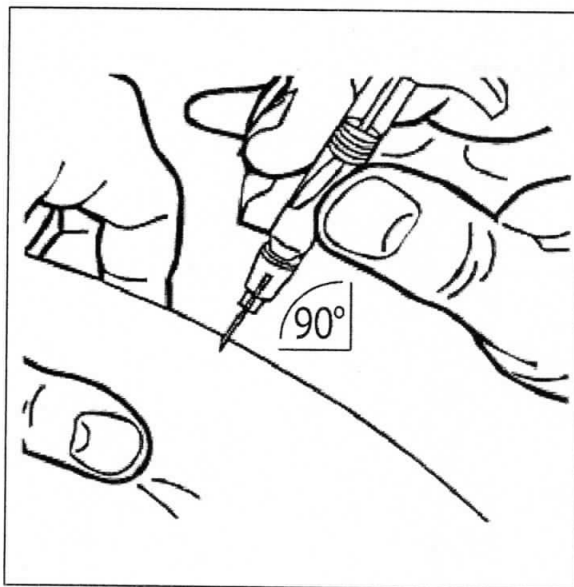
Не следует вводить препарат в место, где имеется покраснение или гематома, нарушение кожного покрова, уплотнение, болезненность.

4. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном, смоченным дезинфицирующим средством. Подождите 30 секунд перед проведением инъекции.

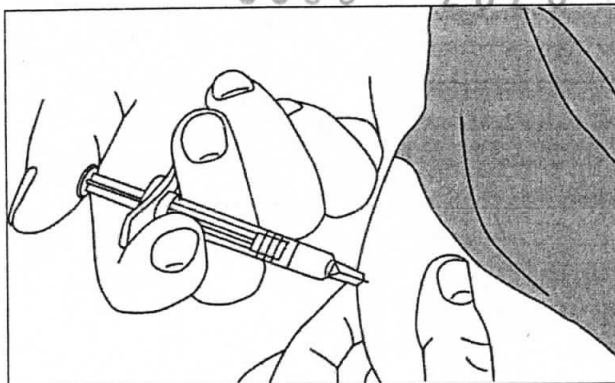
5. Снимите защитный колпачок с иглы, стягивая и одновременно поворачивая его. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы.



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.

Следует исключить контакт метотрексата с поверхностью кожи или слизистой. В случае попадания пораженный участок следует немедленно промыть большим количеством воды.

В случае нанесения повреждения иглой следует немедленно обратиться к врачу и не использовать нестерильный шприц.

Утилизация и другие манипуляции

Любые манипуляции и утилизация лекарственного препарата и заполненного шприца должны выполняться в соответствии с локальными требованиями. Беременные сотрудницы не должны контактировать / вводить препарат Методжект®.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

9809 - 2023

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

медак Гезельшафт фюр клинише Шпециальпрепарате мбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Производитель готовой лекарственной формы

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ
Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия
Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку

медак Гезельшафт фюр клинише Шпециальпрепарате мбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

медак Гезельшафт фюр клинише Шпециальпрепарате мбХ
Вилфрид-Мор-Штрассе 1-5, 25436 Торнеш, Германия
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Wilfried-Mohr-Strasse 1-5, 25436 Tornesch, Germany

Производитель, осуществляющий выпускающий контроль качества

медак Гезельшафт фюр клинише Шпециальпрепарате мбХ
Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ
ООО «КорФарма»
121087 Москва, ул Баркляя, д. 6, стр.5, оф.417
Тел.(факс) (495)-971-3291
e-mail: info@corepharma.ru