

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Методжект
(Metoject)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Методжект

Международное непатентованное название: метотрексат (methotrexate)

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав

1 мл препарата содержит:

Активное вещество: метотрексат динатрия 10,96 мг (эквивалентно 10 мг метотрексата)

Приготовлено по рецепту:

Метотрексат 10 мг

Натрия гидроксид 1,76 мг

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

Описание

Прозрачная желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - антиметаболит

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

Остается невыясненным, чем обусловлена эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и ревматоидного артрита (в том числе ювенильного хронического артрита): его противовоспалительным или иммуносупрессивным действием. Также не установлено в какой степени эффективность терапии объясняется вызванным метотрексатом увеличением экстрацеллюлярной концентрации аденозина в местах воспаления.

При псориазе значительно ускоряется образование эпителиальных клеток кожи по сравнению с нормой. Применение метотрексата позволяет замедлить образование

эпителиальных клеток кожи, что обосновывает применение препарата при лечении псориаза.

Фармакокинетика

Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы.

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

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

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

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

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

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

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению

- Ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- Полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме;
- Тяжелые генерализованные формы псориаза и псориатического артрита у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию.

Противопоказания

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

С осторожностью

Асцит, дегидратация, обструктивные заболевания желудочно-кишечного тракта, плевральный или перитонеальный выпот, хроническая почечная недостаточность, паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с

большим): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый) - риск развития тяжелого генерализованного заболевания; подагра (в т.ч. в анамнезе) или уратный нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаление слизистой оболочки полости рта, рвота и диарея (потеря жидкости вследствие выраженной рвоты и диареи может привести к усилению токсичности метотрексата), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, предшествующая химио- или лучевая терапия, астения, пожилой возраст.

Беременность и период кормления грудью

Методжект противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; способен вызывать смерть плода, врожденные уродства.

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

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

В случае, если женщина забеременела во время терапии метотрексатом, следует оценить риск побочного воздействия на плод.

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

Способ применения и дозы

Методжект назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для подкожного введения Методжекта. Для введения препарата внутримышечно и внутривенно необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Препарат применяют один раз в неделю.

Общую продолжительность лечения определяет врач.

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

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом:

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости метотрексата больной доза может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза при лечении ревматоидного артрита не должна превышать 25 мг в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. В каждом конкретном случае длительность терапии определяется врачом, длительность использования препарата может превышать 10 лет.

Пациенты с псориазом и псориатическим артритом:

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

Рекомендуемая начальная доза - 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. Дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная

доза не должна превышать в большинстве случаев 25 мг метотрексата в неделю, но в любом случае не должна превышать 30 мг в неделю. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью:

Методжект должен применяться с осторожностью. Дозу в зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать в соответствии с нижеследующей таблицей.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью:

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно вызванными приемом алкоголя, Методжект следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

Пожилые пациенты:

Следует применять с осторожностью, нередко необходима коррекция дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Дети до 16 лет с полиартритной формой ювенильного хронического артрита:

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м² поверхности тела в неделю. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела в неделю. Из-за ограниченности данных о подкожном и внутривенном применении у детей препарат при ювенильном артрите следует применять внутримышечно.

Примечания.

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

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

Побочное действие

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

Для обозначения частоты эффектов далее применяются следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), реже ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Часто: язвы в полости рта, диарея.

Реже: фарингит, энтерит, рвота.

Редко: эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Очень редко: рвота с примесью крови, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в т.ч. мелена, гематемезис).

Со стороны функции печени

Очень часто: повышение уровня трансаминаз.

Реже: цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, гепатотоксичность (острый гепатит, печеночная недостаточность).

Со стороны кожных покровов и придатков кожи

Часто: экзантема, эритема, дерматит, кожный зуд.

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

Редко: повышенная пигментация.

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

При лечении псориаза: ощущение «жжения» кожи, редко – болезненные эрозивные бляшки на коже.

Общие реакции: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока; аллергический васкулит, лихорадка, угрожающие жизни оппортунистические инфекции (в т.ч. пневмоцистная пневмония), цитомегаловирусные инфекции (ЦМВ) (в т.ч. ЦМВ-пневмония), сепсис (в т.ч. фатальный), нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, инфекции, вызванные Herpes zoster и Herpes simplex (в т.ч. диссеминированный), ухудшение заживления ран, плевральный выпот, панкреатит, сахарный диабет, некроз мягких тканей, носовое кровотечение, повышенная потливость, звон в ушах, гипогаммаглобулинемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, перикардиальный выпот, перикардиальная тампонада, снижение артериального давления, тромбоэмболия (в т.ч. артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия).

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость.

Реже: головокружение, чувство смутения, депрессия.

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

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, очень редко - нарушение зрения, (в т.ч. преходящая слепота).

Со стороны органов дыхания

Часто: интерстициальный альвеолит/пневмония. Симптомы потенциально серьезной интерстициальной пневмонии: сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка.

Редко: легочный фиброз, легочный пневмоцистоз, легочная недостаточность и бронхиальная астма.

Со стороны системы кроветворения:

Часто: лейкопения, анемия (в т.ч. апластическая), нейтропения, тромбоцитопения.

Реже: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Со стороны мочеполовой и мочевыделительной систем

Реже: воспаление и изъязвление мочевого пузыря или влагалища, болезненное мочеиспускание, гематурия, гиперурикемия, почечная недостаточность.

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

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

Со стороны скелетно-мышечной системы

Реже: артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз, повышенный риск возникновения переломов.

Новообразования

Очень редко: сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом. В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает частоту случаев лимфом.

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

При применении метотрексата внутримышечно возможно проявление местных реакций: чувство жжения в месте введения, формирование стерильного абсцесса, разрушение жировой клетчатки.

Передозировка

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

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата. За пациентами, применяющими другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение, что

повышает риск развития гематотоксичности метотрексата. При одновременном назначении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

Антибактериальные препараты

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

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

Пробенецид, слабые органические кислоты (такие как петлевые диуретики) и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) снижают выведение метотрексата и могут приводить к увеличению его концентрации в плазме и, таким образом, к увеличению гематологической токсичности.

Риск увеличения токсичности возникает при комбинации метотрексата с нестероидными противовоспалительными препаратами (возможно снижение выведения метотрексата почечными канальцами, следует соблюдать осторожность при сочетании нестероидных противовоспалительных препаратов с метотрексатом) или салицилатами.

Одновременный прием салицилатов, фенилбутазона, фенитоина, сульфаниламидов, производных сульфанилмочевины, аминокислоты, пириметамин или триметоприм, ряда антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол), непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических ЛС (колестирамин) усиливает токсичность за счет вытеснения метотрексата из связи с альбуминами и/или снижения канальцевой секреции, что в ряде случаев может обуславливать развитие тяжелого токсического действия, иногда даже с летальным исходом.

Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг

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

Сульфасалазин

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

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном назначении ингибиторов протонного насоса (омепразол, пантопразол) может измениться выведение метотрексата. Одновременное применение метотрексата и омепразола увеличивает время выведения метотрексата. Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата, что сопровождалось миалгией и дрожью.

Кофеин- и теofilлинсодержащие напитки

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

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

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

Фолатсодержащие лекарственные средства (в т.ч. поливитамины) уменьшают токсическое влияние метотрексата на костный мозг.

Метотрексат повышает антикоагулянтную активность производных кумарина или индандиона и/или повышает риск кровотечений за счет снижения синтеза в печени прокоагулянтных факторов и нарушения образования тромбоцитов.

При лечении больных с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы противоподагрических ЛС (аллопуринол, колхицин, сульфипиразон).

Проведение анестезии с использованием динитрогена оксида может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита.

Снижает клиренс теofilлина.

У нескольких пациентов с псориазом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA-терапией (метоксален и УФО), был выявлен рак кожи.

Метотрексат может снижать иммунный ответ на вакцинацию, поэтому интервал между применением метотрексата и введением живых и инактивированных вирусных вакцин должен составлять не менее 3 мес, возможно до 12 мес (в зависимости от иммунного статуса больного).

Фармацевтическая несовместимость

Совместимость с другими препаратами, применяемыми парентерально, не изучалась.

Не следует смешивать Методжект с другими лекарственными средствами и растворителями.

Особые указания

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат следует применять один раз в неделю, а не ежедневно.

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

Метотрексат влияет на фертильную функцию, является эмбрио-, фетотоксичным и тератогенным препаратом. Проявляет мутагенную активность *in vivo* и *in vitro*. Исследование канцерогенности на грызунах не выявило увеличения частоты опухолей при применении метотрексата.

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

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

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

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

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

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

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

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

Особое внимание следует уделить пациентам с факторами риска: такими, как избыточное употребление алкоголя, устойчивое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, сахарный диабет, ожирение, применение гепатотоксичных препаратов или препаратов, воздействующих на гемопоэз в анамнезе.

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

Ввиду токсического воздействия препарата на печень во время лечения пациентам, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать употребления алкоголя.

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты или препараты,

угнетающие кровотообразование (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать активность «печеночных» ферментов и показатели общего анализа крови с определением числа тромбоцитов.

4. Контроль функции почек и анализ мочи.

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

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

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы.

Особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае надобности должны быть проведены соответствующие тесты. Симптомы поражения органов дыхания (особенно сухой непродуктивный кашель), неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном заболевании и требуют прерывания лечения и тщательного обследования с целью постановки диагноза. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия. Рентгеновское обследование грудной клетки является обязательным для исключения наличия инфильтратов или инфекции.

Возможность заболевания органов дыхания, вызванного применением метотрексата, не зависит от применяемых доз препарата.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

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

Необходим отказ от иммунизации.

Интервал между применением метотрексата и введением живых и инактивированных вирусных вакцин должен составлять не менее 3 мес, возможно до 12 мес (в зависимости от иммунного статуса больного).

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать.

Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО (возможна реакция фотосенсибилизации).

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

При применении метотрексата возможно развитие остеонекроза и остеопороза ($\geq 1/1000$, $< 1/100$, раздел «Побочное действие»), что увеличивает риск переломов.

Влияние на способность управления автомобилем и использовать механизмы

Поскольку метотрексат способен оказывать влияние на центральную нервную систему (ощущение усталости, головокружение), пациентам, применяющим препарат, следует воздерживаться от управления автомобилем и использования механизмов.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 10 мг/мл.

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

Игла для инъекций в блистере ПЭ/бумага.

Один наполненный шприц с препаратом и одна игла в блистере вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Список Б.

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

медак ГмбХ

Феландштрассе 3, 20354 Гамбург, Германия / Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
Fehlandtstrasse 3, 20354 Hamburg, Germany / Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

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

Представитель производителя в РФ

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Тел.(факс) (495)-411-6439