

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОДЖЕКТ®
(МЕТОЈЕСТ®)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 мл розчину містить метотрексату 50 мг (у вигляді метотрексату динатрію 54,84 мг);

допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: жовто-коричневого кольору прозорий розчин без помутнінь.

Фармакотерапевтична група.

Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти. Код АТХ L01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиревматичний лікарський засіб для лікування хронічних запальних ревматичних захворювань та поліартритних форм ювенільного ідіопатичного артрити. Імуномодулюючий і протизапальний засіб для лікування хвороби Крона.

Механізм дії.

Метотрексат – це антагоніст фолієвої кислоти, що належить до класу цитотоксичних засобів, відомих як антиметаболіти. Він діє шляхом конкурентного інгібування ферменту дигідрофолатредуктази і, таким чином, гальмує синтез ДНК. Дотепер не з'ясовано, протизапальною чи імуносупресивною дією обумовлена ефективність метотрексату при лікуванні псоріазу, псоріазного артрити, хронічного поліартрити і хвороби Крона, і якою мірою спричинене метотрексатом підвищення позаклітинної концентрації аденозину сприяє цій дії.

Міжнародні клінічні протоколи відображають застосування метотрексату як препарату другого вибору для пацієнтів із хворобою Крона, які не переносять або не змогли відповісти на імуномодулюючі препарати першої лінії, такі як азатіопрін (АЗА) або 6-меркаптопурин (6-МП).

Небажані явища, які спостерігалися у дослідженнях, проведених із застосуванням метотрексату в максимальних дозах для лікування хвороби Крона, не показали іншого профілю безпеки метотрексату, ніж уже відомий. Таким чином, при застосуванні метотрексату для лікування хвороби Крона слід дотримуватися таких самих рекомендацій, як і при інших ревматичних і неревматичних захворюваннях, при яких показано застосування метотрексату.

Фармакокінетика.

Розподіл. При пероральному введенні метотрексат абсорбується з травного тракту. У разі введення низьких доз (7,5–80 мг/м² площі поверхні тіла) середня біодоступність становить приблизно 70 %, хоча можливі значні між- і внутрішньоіндивідуальні варіації (25–100 %). Максимальна концентрація метотрексату у сироватці крові досягається через 1–2 години.

Біотрансформація. Біодоступність метотрексату при підшкірному, внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні порівнянна і становить приблизно 100 %.

Елімінація. Приблизно 50 % метотрексату зв'язується з білками сироватки крові. При розподілі у тканинах організму виявляються високі концентрації поліглутаматів, зокрема у печінці, нирках і селезінці, що можуть зберігатися протягом тижнів або місяців. При застосуванні низьких доз метотрексат проникає у рідину в мінімальних кількостях. Кінцевий період напіввиведення становить у середньому 6–7 годин і демонструє значні варіації (3–17 годин). Період напіввиведення у пацієнтів з наявним третім простором розподілу (плевральний випіт, асцити) може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю.

Приблизно 10 % введеної дози метотрексату метаболізується у печінці. Основним метаболітом є 7-гідроксиметотрексат.

Екскреція метотрексату відбувається в основному у незмінній формі, перш за все, нирками шляхом клубочкової фільтрації та активної секреції у проксимальному каналці. Приблизно 5–20 % метотрексату і 1–5 % 7-гідроксиметотрексату виводяться з жовчю.

У разі ниркової недостатності виведення метотрексату з організму значно сповільнюється. Щодо печінкової недостатності, то немає даних про зменшення швидкості виведення.

Дані доклінічного дослідження безпеки

Дослідження на тваринах показали, що метотрексат порушує фертильність, чинить ембріотоксичну і тератогенну дію на плід. Метотрексат проявляє мутагенність *in vivo* та *in vitro*. Оскільки не проводили традиційних досліджень канцерогенності, а дослідження хронічної токсичності у гризунів дали недостатні для порівняння результати, то метотрексат не можна класифікувати щодо канцерогенності для людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Активна форма ревматоїдного артрити у дорослих;
- поліартритна тяжка форма ювенільного (ідіопатичного) артрити, у разі неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, *PUVA*-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріатичного артрити у дорослих;
- хвороба Крона легкого та середнього ступеня (як монотерапія або у комбінації з кортикостероїдами) у дорослих, у разі резистентності або непереносимості тіопуринів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метотрексату або до будь-якого з компонентів;
- порушення функції печінки (захворювання печінки, зумовлені алкоголем, або інші хронічні захворювання печінки);
- зловживання алкоголем;
- захворювання крові в анамнезі, наприклад гіпоплазія кісткового мозку, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія;

- тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунодефіциту;
- виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника в активній формі;
- порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв);
- супутня вакцинація живими вакцинами;
- вагітність та годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Спеціальні запобіжні заходи при роботі з лікарським засобом і його знищенні повинні відповідати вимогам для цитотоксичних препаратів. Вагітним жінкам не можна працювати з цитотоксичними лікарськими засобами та/або приймати Методжект®.

Слід вживати запобіжних заходів, щоб уникнути випадкового контакту метотрексату зі шкірою або слизовими оболонками. У разі контакту зі шкірою слід ретельно промити уражену ділянку великою кількістю води.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або використаний матеріал слід знищити відповідно до вимог для цитотоксичних препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження на тваринах показали, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі саліцилова кислота, викликають зниження каналцевої секреції метотрексату й відповідно посилюють його токсичні ефекти. Проте під час клінічних досліджень, у яких НПЗП та саліцилову кислоту застосовували як препарати супутньої терапії для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, не відзначено збільшення частоти побічних реакцій. Згадані препарати дозволяється продовжувати застосовувати у складі комплексної терапії ревматоїдного артриту одночасно з метотрексатом, але лише під ретельним медичним наглядом.

Алкоголь, гепатотоксичні лікарські засоби, гематотоксичні лікарські засоби. Вірогідність розвитку гепатотоксичного ефекту метотрексату підвищується при зловживанні спиртними напоями і при одночасному застосуванні інших гепатотоксичних лікарських засобів. Тому за пацієнтами, які під час терапії метотрексатом приймають гепатотоксичні препарати (наприклад лефлуномід, азатіоприн, сульфасалазин, ретиноїди) слід встановити пильний контроль через можливе посилення гепатотоксичності. Під час лікування метотрексату слід уникати вживання алкоголю.

Подібний контроль за пацієнтами також необхідний при супутньому застосуванні гематотоксичних лікарських засобів. При комбінації лефлуноміду з метотрексатом можливе підвищення випадків панцитопенії і гепатотоксичності.

Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

Пероральні антибіотики. Пероральні антибіотики, такі як тетрациклін, хлорамфенікол і антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються, можуть перешкоджати кровообігу в кишечнику і печінці шляхом інгібування кишкової флори або пригнічення бактеріального метаболізму.

Антибіотики. Антибіотики, подібні до пеніцилінів, глікопептидів, сульфонамідів, ципрофлоксацину і цефалотину, можуть в окремих випадках знижувати нирковий кліренс метотрексату, таким чином, може підвищуватися концентрація метотрексату у сироватці крові та його гематологічна і шлунково-кишкова токсичність.

Лікарські засоби з високим рівнем зв'язування з білками плазми крові. Метотрексат зв'язується з білками плазми і може витіснятися іншими лікарськими засобами, що зв'язуються з білками, наприклад саліцилатами, гіпоглікемічними засобами, сечогінними засобами, сульфонамідами, дифенілгідантоїнами, тетрациклінами, барбітуратами, хлорамфеніколом і пара-амінобензойною кислотою, а також кислотними протизапальними засобами, що при сумісному застосуванні можуть призводити до підвищення токсичності.

Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, оральні контрацептиви, тетрациклін, похідні амідопірину, сульфаніламідів і пара-

амінобензойної кислоти заміщають метотрексат із білка плазми крові і таким чином підвищують біодоступність (непряме збільшення дози).

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли і нестероїдні протизапальні засоби. Пробенецид, слабкі органічні кислоти, такі як петльові діуретики і піразоли (фенілбутазол), можуть зменшити елімінацію метотрексату, а вищі концентрації в сироватці крові, імовірно, спричиняють вищу гематологічну токсичність. Існує також ймовірність підвищеної токсичності при комбінації низької дози метотрексату і нестероїдних протизапальних лікарських засобів або саліцилатів.

Лікарські засоби, що можуть спричинити побічні ефекти з боку кісткового мозку. У разі одночасного застосування метотрексату і лікарських засобів, що можуть спричинити пригнічення кісткового мозку (сульфонаміди, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін), слід звернути увагу на ризик вираженого порушення кровотворення.

Препарати, що спричиняють дефіцит фолату. Супутнє застосування препаратів, що спричиняють дефіцит фолату (наприклад сульфонамідів, триметоприму-сульфаметоксазолу), може призводити до збільшення побічних ефектів метотрексату. Отже, рекомендується приділяти особливу увагу наявному дефіциту фолієвої кислоти.

Препарати, що містять фолієву або фолінову кислоту. Вітамінні препарати або інші лікарські засоби, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть зменшувати ефективність метотрексату.

Інші протиревматичні лікарські засоби. Зазвичай не очікується збільшення токсичних ефектів метотрексату при одночасному застосуванні Методжекту® з іншими протиревматичними лікарськими засобами (наприклад сполуками золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином).

Сульфасалазин. Незважаючи на те, що комбінація метотрексату і сульфасалазину може підвищувати ефективність метотрексату і в результаті призвести до збільшення побічних ефектів за рахунок гальмування синтезу фолієвої кислоти під дією сульфасалазину, подібні побічні ефекти спостерігали тільки в окремих конкретних випадках у ході кількох досліджень.

Меркаптопурин. Метотрексат підвищує рівні меркаптопурину у плазмі крові. Таким чином, може виникнути потреба у корекції дози при комбінації метотрексату з меркаптопурином.

Інгібітори протонної помпи. Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопразол, ланзопразол) може призводити до уповільнення або пригнічення виведення метотрексату нирками і тим самим до підвищення рівня препарату в плазмі з клінічними ознаками і симптомами токсичності метотрексату. Пацієнтам з порушенням функції нирок слід дотримуватись обережності при застосуванні метотрексату. Зареєстровано повідомлення про один випадок, коли метотрексат у комбінації з пантопразолом інгібував виведення нирками метаболіту 7-гідроксиметотрексату, спричиняючи міалгію та тремор.

Теофілін. Метотрексат може знижувати кліренс теофіліну; слід контролювати рівні теофіліну при його одночасному застосуванні з метотрексатом.

Напої, що містять кофеїн або теофілін. Під час лікування метотрексатом слід уникати надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн або теофілін (кава,

безалкогольні напої, що містять кофеїн, чай), оскільки це може зменшити ефективність метотрексату через взаємодію метотрексату та метиксантину аденозинових рецепторів.

Під час терапії метотрексатом не слід проводити щеплення живими вакцинами.

Особливості застосування.

Пацієнта слід чітко проінформувати, що препарат слід вводити 1 раз на тиждень, а не щодня. Також прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку.

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит) лікування метотрексатом потрібно призупинити, оскільки у разі продовження терапії можливий розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, що становлять загрозу для життя пацієнта. Повідомлялося, що метотрексат може негативно впливати на репродуктивну функцію, спричиняти олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час терапії та протягом нетривалого періоду після її припинення. Окрім цього, метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології. Відповідно, лікар має попередити пацієнтів репродуктивного віку про всі можливі ризики, пов'язані з прийомом препарату. Жінкам слід вживати запобіжних заходів, щоб уникнути вагітності під час лікування метотрексатом.

Якщо жінка завагітніє у процесі лікування метотрексатом, їй слід проконсультуватися з лікарем щодо можливого ризику побічних ефектів для дитини. Таким чином, пацієнтам репродуктивного віку (жінки і чоловіки) слід застосовувати ефективні засоби контрацепції у процесі лікування і протягом 6 місяців після лікування Методжеком[®].

До початку лікування жінкам репродуктивного віку слід виключити ймовірність вагітності, вживши відповідних заходів, наприклад провівши тест на вагітність.

Оскільки метотрексат може бути генотоксичним, усім жінкам, які планують вагітність, до початку терапії слід проконсультуватися у генетичному центрі щодо ризику дії на репродуктивну функцію, а чоловікам необхідно проконсультуватися щодо можливості консервації сперми до початку лікування.

Пацієнтам, які проходять лікування, слід знаходитись під ретельним спостереженням лікаря з метою виявлення ознак токсичних ефектів або побічних реакцій і, якщо це можливо, їх швидкої оцінки. Таким чином, метотрексат необхідно застосовувати тільки під наглядом лікаря, який має відповідні знання і досвід проведення лікування антиметаболітами. Через можливість тяжких або навіть летальних токсичних реакцій лікар має проінформувати хворого про всі ризики, пов'язані із застосуванням Методжеку[®], і про рекомендовані заходи безпеки.

Рекомендоване медичне спостереження і заходи безпеки

Перед початком терапії або при повторному проведенні лікування метотрексатом після перерви.

Слід проводити загальний та біохімічний аналізи крові з диференціальним аналізом вмісту у крові тромбоцитів, вмісту ферментів печінки, білірубіну, рівня альбуміну в сироватці, рентгенографію грудної клітини і дослідження

функції нирок. За клінічними показаннями проводять дослідження на туберкульоз і гепатит з метою їх виключення.

У ході лікування (як мінімум 1 раз на місяць протягом перших 6 місяців і далі кожні 3 місяці)

Слід також розглядати питання про збільшення частоти моніторингу при підвищенні дози.

1. Огляд ротової порожнини і горла з метою виявлення змін слизової оболонки.
2. Розгорнутий загальний аналіз крові з диференціальним аналізом вмісту в крові тромбоцитів. Пригнічення гемопоезу, спричинене метотрексатом, може виникати раптово при застосуванні явно безпечних доз. Будь-яке значне зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів потребує негайної відміни лікарського засобу і проведення відповідного підтримуючого лікування. Пацієнтам настійно рекомендують повідомляти про всі симптоми, що вказують на наявність інфекції. Слід вести ретельний моніторинг кількості тромбоцитів у крові пацієнтів, які одночасно приймають гематотоксичні лікарські засоби (наприклад лефлуномід).

3. Дослідження функції печінки. Необхідно приділити особливу увагу розвитку печінкової токсичності. Не слід розпочинати лікування або його необхідно припинити, якщо наявна в ході лікування або розвивається будь-яка патологія функції печінки. Функція печінки повинна нормалізуватися протягом 2 тижнів, після яких лікування можна відновити, якщо лікар вважає це за потрібне.

Необхідні подальші дослідження з метою встановлення можливості визначення за допомогою серійних хімічних випробувань печінки або пропептиду колагену типу III гепатотоксичності із достатньою точністю. Така оцінка необхідна для диференціювання пацієнтів, які не мають факторів ризику, і пацієнтів з факторами ризику, такими як зловживання алкоголем до початку лікування, постійне підвищення рівнів ферментів печінки, захворювання печінки в анамнезі, сімейний анамнез спадкового захворювання печінки, цукровий діабет, ожиріння і виражена реакція на гепатотоксичні лікарські засоби або хімічні речовини в анамнезі, а також пролонговане лікування метотрексатом або застосування кумулятивних доз 1,5 г або більше. Необхідний контроль рівня ферментів, пов'язаних із печінкою, в сироватці крові. Зареєстровано повідомлення про тимчасове підвищення у пацієнтів рівня трансаміназ у 2 або 3 рази вище верхньої межі норми з частотою 13–20 %. У разі постійного зростання рівня ферментів, пов'язаних із печінкою, слід розглянути питання про зменшення дози або припинення лікування.

Через потенційно токсичну дію на печінку не слід приймати додаткові гепатотоксичні лікарські засоби під час лікування метотрексатом, *якщо тільки це не є дійсно необхідним*, а також слід уникати вживання алкоголю. Потрібно проводити ретельніший моніторинг рівнів ферментів печінки у пацієнтів, які приймають одночасно інші гепатотоксичні лікарські засоби.

4. Слід контролювати ниркову функцію шляхом проведення дослідження та аналізу сечі.

Оскільки метотрексат виводиться в основному нирками, очікується підвищення концентрації у сироватці крові у разі ниркової недостатності, що може призводити до тяжких побічних ефектів, таких як порушення функції нирок аж до гострої ниркової недостатності.

У разі, коли функція нирок може бути порушена (наприклад у літньому віці), моніторинг слід проводити частіше. Подібне спостереження проводять, зокрема, при супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на елімінацію метотрексату (наприклад нестероїдних протизапальних лікарських засобів), спричиняючи ураження нирок, або можуть потенційно призводити до розладу кровотворення. При супутньому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів повідомлялося про тяжкі побічні реакції, у тому числі з летальним кінцем.

Під час терапії метотрексатом може спостерігатися погіршення функції нирок з підвищенням рівнів деяких лабораторних показників (креатиніну, сечовини та сечової кислоти) в сироватці крові.

Зневоднення може також підсилювати токсичність метотрексату.

5. Оцінка дихальної системи: швидкість розвитку симптомів порушення функції легень і, якщо необхідно, тести функції легень. Ураження легень потребує швидкої діагностики і припинення лікування метотрексатом. Сухий непродуктивний кашель або неспецифічний пневмоніт, що виник у процесі лікування метотрексатом, може бути свідченням потенційно небезпечного ураження і потребує припинення лікування та проходження повного медичного огляду. Може розвиватися гострий або хронічний інтерстиціальний пневмоніт, часто з еозинофілією, зареєстровані повідомлення про летальні випадки. Незважаючи на клінічну різноманітність, типовими симптомами у пацієнта із захворюванням легень, спровокованим метотрексатом, є гарячка, кашель, задишка, гіпоксемія і наявність інфільтрату на рентгенівському знімку грудної клітки; слід виключити вірогідність розвитку інфекції. На фоні лікування метотрексатом можуть виникати потенційно летальні опортуністичні інфекції, зокрема пневмонія *Pneumocystis carinii*. Ураження легень, спричинені метотрексатом, можуть розвиватися на будь-якому етапі терапії і навіть при застосуванні низьких доз 7,5 мг / тиждень.

6. У випадку більш тривалого лікування тяжких форм псоріазу за допомогою метотрексату, у зв'язку з можливістю розвитку гепатотоксичності слід проводити біопсію печінки. Слід розрізняти пацієнтів із нормальним та підвищеним ризиком гепатотоксичності.

Пацієнти без факторів ризику. Згідно з сучасними медичними знаннями, у проведенні біопсії печінки немає необхідності до досягнення накопиченої дози 1,0-1,5 г.

Пацієнти, які мають фактори ризику. Фактори ризику в першу чергу включають:

- зловживання алкоголем в анамнезі;
- стійке збільшення кількості ферментів печінки;
- анамнестична гепатопатія, що включає хронічний гепатит В або С;
- спадкова гепатопатія у родинному анамнезі та в другу чергу (з можливою нижчою значимістю): цукровий діабет; ожиріння; лікування гепатотоксичними препаратами або хіміопрепаратами.

Таким пацієнтам рекомендується проведення біопсії печінки під час або одразу після початку лікування метотрексатом. Оскільки незначний відсоток пацієнтів припиняє лікування з різних причин протягом 2-4 місяців, перша біопсія може бути проведена після першої фази. Біопсію слід проводити, коли передбачено

довготривале лікування. Повторні біопсії печінки рекомендуються після досягнення накопиченої дози 1,0-1,5 г.

При тяжких формах ревматоїдного артриту та артропатичного псоріазу факторами ризику гепатотоксичності препарату можуть бути вік пацієнта при першому застосуванні і тривалість лікування. У пацієнтів з ревматоїдним артритом відхилення від норми показників функції печінки протягом тривалого часу можуть бути передвісниками фіброзу або цирозу печінки. Пацієнтам з підозрою на раніше існуюче захворювання печінки біопсія печінки повинна бути проведена перед початком терапії. Пацієнтам з відхиленнями від норми показниками функції печінки, які зберігаються і під час лікування метотрексатом і після його припинення, біопсію печінки рекомендується проводити під час терапії метотрексатом.

У разі фіброзу або цирозу печінки середнього ступеня застосування препарату слід припинити; при фіброзі легкого ступеня повторна біопсія рекомендується через 6 місяців.

У проведенні біопсії печінки немає необхідності у наступних випадках:

- пацієнти літнього віку;
- пацієнти з гострими захворюваннями;
- пацієнти, яким протипоказане проведення біопсії печінки (такі як порушення серцевої діяльності, зміни параметрів коагуляції крові);
- пацієнти з невеликою тривалістю життя.

Може виникнути необхідність у регулярному проведенні обстежень: на початку лікування; при підвищенні дози; при високому ризику підвищення рівня метотрексату у крові (наприклад, зневоднення, порушення функції печінки, додаткова або підвищена доза препаратів, які вводяться супутньо, таких як нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ)).

7. Унаслідок дії на імунну систему метотрексат може ослаблювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних досліджень. Необхідна також особлива обережність у разі неактивних хронічних інфекцій (наприклад оперізувального лишая, туберкульозу, гепатиту В або С), оскільки можлива випадкова активація інфекції. Не слід проводити супутню вакцинацію з використанням живих вакцин у процесі лікування метотрексатом. Є повідомлення про дисеміновану коров'ячу віспу після вакцинації проти віспи пацієнтів, які отримували терапію метотрексатом.

Особливої обережності при лікуванні метотрексатом слід дотримуватись хворим на інсулінзалежний цукровий діабет.

Застосування метотрексату може спричинити реактивацію гепатиту В або загострення гепатиту С, що в деяких випадках призводило до летального кінця. Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В вже після припинення терапії метотрексатом. Тому пацієнтам з перенесеним гепатитом В або С необхідно проводити клінічні та лабораторні дослідження, щоб визначити доцільність терапії метотрексатом.

У пацієнтів, які одержують низьку дозу метотрексату, можлива злоякісна лімфома. У такому випадку лікування необхідно припинити. Якщо немає ознак спонтанної регресії лімфоми, потрібно розпочинати цитотоксичне лікування.

Зареєстровано кілька повідомлень про те, що супутнє введення антагоністів фолату, наприклад триметоприму-сульфаметоксазолу, спричиняє гостру мегалобластну панцитопенію.

Дерматит, спровокований опромінюванням, і сонячний опік можуть поновитися в ході лікування метотрексатом (анамнестична реакція). У ході УФ-опромінення з одночасним введенням метотрексату можуть загостритися прояви псоріазу.

Стани, що призводять до зневоднення організму (блювання, діарея, стоматит) можуть підвищити токсичність метотрексату за рахунок підвищення рівня препарату в організмі. У цих випадках слід припинити застосування метотрексату до зникнення симптомів.

Діарея і виразковий стоматит можуть бути ознаками токсичних ефектів, що потребують припинення лікування з метою запобігання розвитку геморагічного ентериту, це може призвести до летальних наслідків, спричинених перфорацією кишечника.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах тіла («третій простір»), таким як асцити або плевральний випіт, період напіввиведення метотрексату із плазми крові подовжується, що може призвести до неочікуваного посилення токсичності. При наявності плеврального ексудату або асциту необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом.

Вітамінні препарати або інші речовини, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть зменшувати ефективність метотрексату.

Повідомлялося про тяжкі, іноді з летальним наслідком, алергічні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

При лікуванні псоріазу застосування метотрексату необхідно обмежувати, вводячи його при тяжкій формі псоріазу, коли інші форми лікування не ефективні, але тільки тоді, коли діагноз встановлений за допомогою біопсії та/або після консультації дерматолога.

В онкологічних хворих, які отримували терапію метотрексатом, були зареєстровані випадки енцефалопатії та лейкоенцефалопатії. Це слід враховувати при застосуванні метотрексату з метою лікування неонкологічних захворювань.

Внутрішньовенне введення метотрексату може призводити до розвитку гострого енцефаліту

(запалення оболонки головного мозку) і гострої енцефалопатії (патологічні зміни головного мозку) з летальним наслідком.

Препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, загибель плода, вроджені патології. Пацієнтам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців після лікування. Слід обговорити ризик впливу на репродуктивну функцію з пацієнтками репродуктивного віку, а їх партнерам необхідно надати відповідні рекомендації.

Пацієнти літнього віку. Оскільки з віком погіршується функція печінки та нирок, а також знижуються резерви фолатів, може бути доцільним зниження доз для пацієнтів літнього віку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (препарат спричиняв аборт, загибель плода та/або уроджені вади розвитку, особливо при застосуванні у I триместрі вагітності), тому його не слід застосовувати вагітним. До початку лікування Методжеком[®] слід виключити вірогідність вагітності.

Чоловікам і жінкам репродуктивного віку під час лікування метотрексатом і як мінімум протягом 6 місяців після лікування варто застосовувати надійні методи контрацепції.

Якщо пацієнтка або партнерша чоловіка, який лікується метотрексатом, все ж таки завагітніє, необхідно проконсультуватися з фахівцями стосовно ризику несприятливого впливу метотрексату на плід.

Годування груддю.

Метотрексат проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять ризик для дитини, тому годування груддю слід перервати до початку і під час лікування.

Таким чином, метотрексат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

Метотрексат провокує овогенетичні і сперматогенетичні аномалії під час терапії, що може призводити до розладів репродуктивної функції. Такі ефекти можуть бути оборотними при припиненні лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування Методжеком[®] слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, оскільки можливе виникнення побічних ефектів з боку нервової системи (в тому і запаморочення).

Спосіб застосування та дози.

Призначати Методжект[®] повинні лікарі, які мають досвід роботи і яким відомі всі особливості цього лікарського засобу та механізм його дії.

Методжект[®] слід вводити 1 раз на тиждень.

Пацієнта слід чітко поінформувати, що препарат слід вводити 1 раз на тиждень. Бажано встановити фіксований день тижня як день ін'єкції.

Вміст одного попередньо заповненого шприца призначений тільки для одноразового застосування.

Розчин Методжекту[®] для ін'єкцій можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно (для дітей і підлітків застосовувати тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції).

Тривалість курсу лікування визначає лікар.

При зміні перорального введення на парентеральне може бути потрібне зменшення дози метотрексату з огляду на різну біодоступність при різних шляхах введення.

Може бути розглянута можливість додавання фолієвої кислоти до поточної схеми лікування.

Дорослі пацієнти, хворі на ревматоїдний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, яку слід вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Залежно

від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня. Не слід перевищувати максимальну тижневу дозу 25 мг. Також прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 4-8 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід поступово зменшувати до найнижчої ефективної підтримуючої дози.

Діти віком до 16 років, хворі на поліартритну форму ювенільного (ідіопатичного) артриту.

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У разі недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У зв'язку з відсутністю достовірної інформації про внутрішньовенне застосування метотрексату цій групі пацієнтів метотрексат слід вводити підшкірно або внутрішньом'язово.

Дана група пацієнтів повинна проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід роботи з дітьми та підлітками.

Хворі на вульгарний псоріаз та псоріатичний артрит.

Рекомендовано вводити парентерально пробну дозу 5-10 мг за 1 тиждень до початку лікування з метою виявлення ідіосинкразійних побічних реакцій. Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, яку слід вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Дозу слід підвищувати поступово, але не слід перевищувати максимальну тижневу дозу метотрексату 25 мг. Прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 2-6 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід зменшувати поступово до найнижчої можливої ефективної підтримуючої дози.

Пацієнти з хворобою Крона.

- Індукційна терапія.

Рекомендована доза становить 25 мг препарату, яку слід вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 8-12 тижнів.

- Підтримуюча терапія.

Рекомендована доза становить 15 мг препарату, яку слід вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень.

Максимальна тижнева доза

Доза може бути збільшена за необхідності, але загалом вона не повинна перевищувати максимально рекомендовану тижневу дозу 25 мг. У деяких випадках підвищена доза може бути клінічно виправданою, але не повинна перевищувати максимальну щотижневу дозу 30 мг метотрексату, оскільки підвищується токсичність.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Методжект[®] слід призначати з обережністю пацієнтам з порушеною функцією нирок. Дозу слід коригувати таким чином:

Кліренс креатиніну (мл/хв) дозування (%)

≥ 60	100 % стандартної дози
30-59	50 % від стандартної дози
< 30	Методжект® протипоказаний (див.

розділ «Протипоказання»)

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Метотрексат слід призначати з особливою обережністю або взагалі не призначати пацієнтам з існуючим тяжким захворюванням печінки або захворюванням печінки в анамнезі, особливо якщо таке захворювання пов'язане зі зловживанням алкоголем.

Якщо рівень білірубіну > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), то застосування метотрексату протипоказане.

Пацієнти літнього віку.

Слід розглянути питання про зменшення дози для пацієнтів літнього віку у зв'язку зі зниженою функцією печінки і нирок, а також зменшенням запасів фолієвої кислоти, що спостерігається у літньому віці.

Пацієнти, у яких наявний третій простір рідини в організмі (плевральний випіт, асцити).

Оскільки у пацієнтів з наявним третім простором рідини в організмі період напіввиведення може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю, може виникнути потреба у зменшенні дози або, у деяких випадках, у припиненні введення метотрексату (слід проводити ретельний моніторинг токсичності у таких пацієнтів).

Діти.

Дітям і підліткам застосовують тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції. Метотрексат не рекомендований до застосування дітям до 3 років у зв'язку з відсутністю достатньої інформації щодо ефективності та безпеки.

Методжект® 50 мг/мл не рекомендований для лікування хвороби Крона у дітей у зв'язку з відсутністю достатнього досвіду його застосування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування.

Випадки передозування відмічалися як після орального, так і після внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування. Також повідомлялося про випадки передозування при помилковому пероральному прийомі метотрексату щодня замість 1 разу на тиждень (у вигляді загальної дози або у вигляді декількох окремих доз). Симптоми, що відзначались у таких випадках, у більшості стосувалися гематологічних та шлунково-кишкових реакцій. Симптоми включають лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію, панцитопенію, нейтропенію, пригнічення кісткового мозку, запалення слизових оболонок, стоматит, утворення виразок у ротовій порожнині, нудоту, блювання, шлунково-кишкові виразки та кровотечі. У деяких випадках симптоми інтоксикації були відсутні. Повідомлялося про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

Лікування. Кальцію фолінат являє собою специфічний антидот для нейтралізації токсичних побічних ефектів метотрексату.

При випадковому передозуванні метотрексату доза кальцію фолінату має бути еквівалентною або вищою за дозу метотрексату, що спричинила

передозування. Кальцію фолінат слід вводити внутрішньовенно протягом однієї години і продовжувати введення, доки рівень метотрексату у сироватці крові не знизиться до 10^{-7} моль/л. При зниженні рівня лейкоцитів при прийомі низьких доз метотрексату, наприклад, 6-12 мг, внутрішньовенну або внутрішньом'язову терапію кальцію фолінатом слід розпочинати якнайшвидше, з подальшим кількаразовим прийомом препарату (мінімум 4 рази) у таких же дозах з інтервалом 3-6 годин.

У разі тяжкого передозування може виникнути необхідність у гідратації та підлужуванні сечі з метою запобігання осадженню метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Доведено, що ані гемодіаліз, ані перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Існують повідомлення про ефективний кліренс метотрексату при проведенні екстреного періодичного гемодіалізу з використанням діалізатора з високою щільністю потоку.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, ювенільним ідіопатичним артритом, псоріатичним артритом або псоріазом введення фолієвої або фолінової кислоти зменшує токсичність метотрексату (симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, запалення слизової оболонки порожнини рота, зменшення випадання волосся і підвищення рівнів ферментів печінки).

Перед застосуванням препаратів фолієвої кислоти рекомендується перевіряти вміст вітаміну B_{12} , оскільки застосування фолатів, особливо в осіб старше 50 років, може маскувати дефіцит вітаміну B_{12} .

Побічні реакції.

Найбільш серйозні побічні реакції метотрексату включають пригнічення кісткового мозку, легеневу токсичність, гепатотоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, тромбоемболію, анафілактичний шок та синдром Стівенса-Джонсона.

Найчастіше зустрічаються серед побічних реакцій розлади шлунково-кишкового тракту, наприклад стоматит, диспепсія, біль у животі, нудота, втрата апетиту та відхилення показників функції печінки (підвищення ALAT, ASAT, білірубіну, лужної фосфатази). Іншими поширеними несприятливими реакціями є лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, головний біль, втома, сонливість, пневмонія, інтерстиціальний альвеоліт/пневмоніт, що часто пов'язані з еозинофілією, ураження ротової порожнини, діарея, екзантема, еритема та свербіж.

Частота і тяжкість побічних реакцій залежить від дози і частоти застосування метотрексату. Але навіть при низьких дозах препарату можуть виникнути серйозні побічні реакції, тому важливе значення має регулярний контроль за пацієнтом з боку лікаря через короткі проміжки часу.

У більшості випадків побічні реакції мають зворотний характер у разі їх раннього виявлення. При їх появі необхідно зменшити дозу препарату або припинити терапію і вжити необхідних заходів. Повторне застосування терапії метотрексатом проводять з обережністю, після ретельної оцінки необхідності в такому лікуванні та з посиленням контролем через можливе відновлення токсичності.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко

поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$), невідомо (не можна визначити за наявними даними).

Інфекції та інвазії

Непоширені – герпес (*Herpes zoster*), фарингіт;

Поодинокі – Herpes-simplex-Hepatitis;

Рідко поширені – опортуністичні інфекції (включаючи хронічні інфекції), сепсис (у деяких випадках можуть бути летальними), кон'юнктивіт.

Частота невідома – нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, дисемінований *Herpes simplex*, інфекції, спричинені цитомегаловірусом, включаючи запалення легенів, реактивацію гепатиту В та загострення гепатиту С.

Доброякісні, злякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти і поліпи):

Непоширені – зареєстровані повідомлення про окремі випадки лімфоми, що іноді зникла після припинення терапії метотрексатом. В ході клінічних досліджень не було встановлено, що лікування метотрексатом збільшує частоту виникнення лімфом.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:

Поширені – лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія;

Непоширені – панцитопенія, лімфопроліферативні захворювання (частково оборотні);

Рідко поширені – агранулоцитоз, мегалобластна анемія;

Поодинокі – тяжке пригнічення функції кісткового мозку, апластична анемія;

Частота невідома: лімфаденопатія, еозинофілія та нейтропенія.

Першими ознаками небезпечних для життя ускладнень можуть бути: біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, скарги, подібні до таких, що виникають при грипі, сильна втомлюваність, носова кровотеча та крововиливи у шкіру.

Слід негайно припинити прийом метотрексату при значному зниженні кількості еритроцитів.

З боку імунної системи:

Рідко поширені – гіпогамаглобулінемія, тяжкі алергічні реакції, анафілактичний шок.

Поодинокі – гіпогамаглобулінемія;

Частота невідома – підвищення температури (потребує уточнення щодо бактеріальної або грибкової септицемії), імуносупресія.

Метаболічні порушення:

Непоширені – початкова стадія діабету.

Психічні розлади

Непоширені – депресія, сплутаність свідомості;

Рідко поширені – зміни настрою.

З боку нервової системи:

Поширені – головний біль, втомлюваність, сонливість;

Непоширені – геміпарез, запаморочення, судоми, депресія;

Рідко поширені – паралічі, розлади мовлення, включаючи дизартрію і афазію, сплутаність свідомості, минуле порушення сприйняття;

Поодинокі – біль, м'язова астения або парестезія кінцівок, зміни смаку (металевий присмак у роті), судоми, менінгізм, гострий асептичний менінгіт, параліч;

Невідомо – лейкоенцефалопатія / енцефалопатія.

З боку органів зору:

Рідко поширені – порушення зору (нечіткість зору, помутніння зору), серйозні порушення зору невідомої етіології;

Поодинокі – нечіткість зору, ретинопатія.

З боку серцево-судинної системи:

Непоширені – васкуліт;

Рідко поширені – перикардит, тампонада серця, ексудативний перикардит, артеріальна гіпотензія, тромбоемболія (включаючи артеріальний тромбоз, церебральний тромбоз, тромбоз глибоких вен, вен сітківки, тромбофлебіт та легенеvu емболію);

З боку дихальної системи:

Поширені – пневмонія, інтерстиціальний альвеоліт /пневмоніт, часто у поєднанні з еозинофілією. Симптоми, що вказують на потенційно тяжке пошкодження легень: сухий непродуктивний кашель, задишка і гарячка.

Непоширені – фіброз легень, плевральний випіт;

Рідко поширені – дихальна недостатність, плеврит, фарингіт, апное, фіброз, пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*, бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень, плевральний випіт.

Частота невідома – носові кровотечі.

З боку травного тракту:

Дуже поширені – стоматит, диспепсія, нудота, втрата апетиту, болі у животі, запалення та утворення виразок ротової порожнини та горла (особливо впродовж перших 24-48 годин після застосування метотрексату).

Поширені – діарея (особливо впродовж перших 24-48 годин після застосування метотрексату);

Непоширені – виразки травного тракту і кровотечі, ентерит, блювання, панкреатит;

Рідко поширені – мелена, гінгівіт;

Поодинокі – гематемезис, крововиливи, токсичний мегаколон.

У разі виникнення діареї або появи виразок в роті і в горлі лікування слід припинити через можливий ризик перфорації шлунково-кишкового тракту або геморагічного ентериту.

З боку гепатобіліарної системи:

Дуже поширені – підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та білірубину;

Непоширені – жирове переродження печінки, хронічний фіброз печінки, цироз печінки (часто зустрічається, незважаючи на нормальні показники печінкових ферментів), зменшення рівня альбумінів сироватки крові.

Рідко поширені – гострий гепатит, гепатотоксичність;

Поодинокі – печінкова недостатність, гострий некроз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

Поширені – висипання, еритрема, свербіж;

Непоширені – фотосенсибілізація, алопеція, збільшення ревматичних вузлів, шкірні виразки, болючість псоріатичних уражень, оперізувальний лишай, гепертиформні висипання на шкірі.

Рідко поширені – підвищена пігментація шкіри, акне, крововиливи у шкіру, екхімоз, алергічний васкуліт;

Поодинокі – синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), посилена пігментація, гостра пароніхія некроз шкіри, ексфолюативний дерматит, фурункульоз, телеангіектазії;

З боку кістково-м'язової системи:

Непоширені – артралгія, міалгія, остеопороз;

Рідко поширені – переломи у зв'язку з напруженням.

З боку сечовивідної системи:

Непоширені – запалення та утворення виразок сечового міхура, порушення функції нирок, порушене сечовипускання;

Рідко поширені – ниркова недостатність, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу, азотемія;

невідомо – протеїнурія.

З боку репродуктивної системи:

Непоширені – запалення і утворення виразок у піхвівроджені вади розвитку плода;

Рідко поширені – аборт, олігоспермія, порушення менструального циклу;

Поодинокі – втрата лібідо, імпотенція, гінекомастія, олігоспермія, порушення менструального циклу, виділення з піхви, порушення овогенезу та сперматогенезу, безпліддя, виділення з піхви, гінекомастія, аменорея, внутрішньоутробна смерть плода.

Загальні порушення та зміни в місці введення:

Рідко поширені – жар, сповільнене загоєння ран.

Поодинокі – пошкодження (утворення стерильного абсцесу, ліподистрофія) у місці введення після внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції.

Частота невідома – астенія.

При внутрішньом'язовому введенні метотрексату зазвичай можуть спостерігатися побічні ефекти (відчуття печіння, утворення стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) в місці ін'єкції. Підшкірне введення метотрексату переноситься добре. Спостерігалися тільки незначні місцеві шкірні реакції, які зникали в процесі лікування.

Звіти про небажані лікарські реакції.

Звіти про небажані лікарські реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дають змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У разі виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Попередньо заповнені шприци зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Несумісність.

Методжект® не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинниками.

Упаковка.

Попередньо заповнені шприци по 0,15 мл (7,5 мг); 0,20 мл (10 мг); 0,25 мл (12,5 мг); 0,30 мл (15 мг); 0,35 мл (17,5 мг); 0,40 мл (20 мг); 0,45 мл (22,5 мг); 0,50 мл (25 мг); 0,55 мл (27,5 мг); 0,60 мл (30 мг) розчину. По 1 шприцу із вбудованою в нього ін'єкційною голкою з безбарвного скла (тип I) у контурному чарунковому блістері, разом із інструкцією для медичного застосування поміщають в коробку з картону пакувального.

На всі шприци нанесено градування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ/

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.