

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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.

**Фармакотерапевтична група.**

Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти

Код АТС L01B A01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

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

**Противоказання.**

- Підвищена чутливість до метотрексату або до будь якого з компонентів;
- печінкова недостатність;
- зловживання спиртними напоями;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв);

- захворювання крові в анамнезі, наприклад гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, 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;
- супутня вакцинація живими вакцинами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Тільки лікарі, яким відомі всі особливості цього лікарського засобу та механізм його дії, повинні призначати метотрексат. Методжект<sup>®</sup> 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.

Ця лікарська форма призначена тільки для одноразового застосування.

Розчин Методжекту<sup>®</sup> 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 знадобитися зменшення дози метотрексату внаслідок різнобіодоступності при різних шляхах введення.

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

#### *Дорослі пацієнти, які хворі на ревматоїдний артрит.*

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, який 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/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла /тиждень. У зв'язку з відсутністю достовірної інформації про внутрішньовенне застосування метотрексату в цій групі пацієнтів метотрексат слід вводити підшкірно або внутрішньом'язово.

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

#### *Хворі на псоріаз вульгарний 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, що 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, який 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, який слід вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень.

#### Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Кліренс креатиніну (мл/хв)	дозування (%)
> 50	100 %
20-50	50 %
< 20	Методжект® не слід призначати

#### 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 з вживанням алкоголю.

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

#### Пацієнти літнього віку.

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

#### Пацієнти, у яких наявний третій простір розподілу (плевральний випіт, асцити).

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

#### **Побічні реакції.**

Найбільш значущі побічні реакції являють собою пригнічення системи кровотворення і розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Значення частоти визначені з використанням таких умов: дуже поширені (> 1/10), поширені (> 1/100, < 1/10), непоширені (> 1/1000, < 1/100), рідко поширені (> 1/10000, < 1/1000), поодинокі (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

*Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи):*

поодинокі – зареєстровані повідомлення про окремі випадки лімфоми що зникала у деяких випадках, як тільки припиняли терапію метотрексатом. Пізніше в ході клінічних досліджень не було встановлено, що лікування метотрексатомбільшує частоту виникненнялімфом.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:*

поширені – лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія;

непоширені – панцитопенія, лімфопроліферативні захворювання;

поодинокі – агранулоцитоз, випадки тяжкого пригнічення кісткового мозку.

*Метаболічні порушення:*

непоширені – початкова стадія діабету.

*З боку нервової системи:*

поширені – головний біль, втомлюваність, сонливість;

непоширені – запаморочення, сплутаність свідомості, депресія;

поодинокі – порушення зору, біль, м'язова астения абспарестезія кінцівок, зміни смаку (металевий присмак у роті), судоми, менінгізм, параліч;

частота невідома – лейкоенцефалопатія.

*З боку органів зору:*

рідко поширені – порушення зору;

поодинокі – ретинопатія.

*З боку серцево-судинної системи:*

рідко поширені – перикардит, перикардіальний ексудат, тампонада серця, 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 (інтерстиціальний пневмоніт): сухий непродуктивний кашель, задишка і гарячка;

рідко поширені – дихальна недостатність, плеврит, фіброз легень, пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*, задишка, бронхіальна астма, плевральний випіт.

*З боку травного тракту:*

дуже поширені – стоматит, диспепсія, нудота, втрата апетиту;

поширені – виразки у ротовій порожнині, діарея;

непоширені – фарингіт, ентерит, блювання;

рідко поширені – виразки травного тракту, мальабсорбція;

поодинокі – гематемезис, гематорея, токсичний мегаколон

*З боку гепатобіліарної системи:*

дуже поширені – підвищення рівня трансаміназ;

непоширені – цироз, фіброз печінки, жирове переродження печінки, зменшення рівня альбумінів сироватки крові;

рідко поширені – гострий гепатит;

поодинокі – печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

поширені – висипання, еритема, свербіж;

непоширені – фотосенсибілізація, алопеція, збільшення ревматичних вузлів, оперізувальний лишай, васкуліт, гепертиформні висипання на шкірі, кропив'янка;

рідко поширені – підвищена пігментація, акне, мультиформна еритема, екхімоз;

поодинокі – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), некроз шкіри, ексфоліативний дерматит, посилена пігментація нігтів, гостра пароніхія, фурункульоз, телеангієктазії

*З боку кістково-м'язової системи:*

непоширені – артралгія, міалгія, остеопороз.

*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.

*З боку репродуктивної системи:*

непоширені – запалення і утворення виразок у піхві;

поодинокі: втрата лібідо, імпотенція, олігоспермія, порушення сперматогенезу, безпліддя, порушення менструального циклу, виділення з піхви, гінекомастія, аменорея, аборт, внутрішньоутробна смерть плода, вроджені вади розвитку.

*Загальні порушення та зміни в місці введення:*

рідко поширені – алергічні реакції, анафілактичний шок, алергічний васкуліт, опортуністичні інфекції, цитомегаловірусна інфекція, гарячка, кон'юнктивіт, інфекція, сепсис, криптококкоз, нокардіоз, гістоплазмоз, сповільнене загоєння ран, гіпогамаглобулінемія;

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

Розвиток і ступінь вираженості побічних ефектів залежать від дози і частоти введення. Однак оскільки тяжкі побічні ефекти можуть розвиватися навіть при застосуванні низьких доз, то за станом пацієнтів, які застосовують Методжек<sup>®</sup>, потрібен регулярний медичний контроль.

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 дозволяють продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У випадку виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

### ***Передозування.***

Токсичність метотрексату в основному спрямована на систему кровотворення.

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

При випадковому передозуванні метотрексату доза кальцію фоліату має бути еквівалентною або вищою за дозу метотрексату, що спричинила передозування, слід вводити внутрішньовенно протягом однієї години і продовжувати введення доки рівень метотрексату у сироватці крові не знизиться до  $10^{-7}$  моль/л.

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність.***

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (препарат спричиняв загибель плода та/або уроджені вади розвитку, особливо при застосуванні у триместрі вагітності), тому його не слід застосовувати у період 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 таких концентраціях, що становлять ризик для дитини, тому годування груддю слід перервати до початку і в ході лікування.

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

### ***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 у цій категорії пацієнтів.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Спеціальні запобіжні засоби при обігу і знищенні лікарського засобу 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.

### ***Особливості застосування.***

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

При наявності плеврального ексудату або асцити необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не призначають.

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит) лікування метотрексатом має бути призупинено, оскільки у разі продовження терапії можливий розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, що становлять загрозу для життя пацієнта.

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 Методжектом®.

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 бажають мати дитину, якщо це можливо, 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 можливих 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 фатальних токсичних реакцій лікар має проінформувати хворого про всі ризики, пов'язані із застосуванням Методжекту®, 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. Розгорнений 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 ознаки і 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 в ході лікування наявна або розвивається будь-яка патологія функції печінки. Подібні аномалії повинні повернутися до нормального стану 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. Оцінка служить для диференціювання пацієнтів, які не мають факторів ризику, і пацієнтів з факторами ризику, наприклад надмірним вживанням алкоголю до початку лікування, постійним підвищенням рівнів ферментів печінки, анамнезом захворювання печінки, сімейним анамнезом спадкового захворювання печінки, цукровим діабетом, ожирінням і вираженою реакцією на гепатотоксичні лікарські засоби або хімічні речовини в анамнезі, а також пролонгованим лікуванням метотрексатом або кумулятивними дозами 1,5 г або більше.

Контроль ферментів, пов'язаних із печінкою, в сироватці крові. Зареєстровано повідомлення про тимчасове підвищення у пацієнтів рівня трансаміназу 2 або 3 рази вище за верхню межу 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 необхідно уникати споживання алкоголю або зменшити його споживання до мінімуму. Потрібно проводити ретельніший моніторинг рівнів ферментів печінки у пацієнтів, які приймають одночасно інші гепатотоксичні лікарські засоби.

4. Слід контролювати ниркову функцію за допомогою її дослідження та аналізу сечі.

Оскільки метотрексат виводиться в основному нирками, очікуються підвищені концентрації у сироватці крові у разі ниркової недостатності, що може призводити до тяжких побічних ефектів.

У випадках, 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 спричиняючи пошкодження нирок (наприклад нестероїдних протизапальних лікарських засобів), або можуть потенційно призводити до розладу кровотворення. Зневоднення може також підсилювати токсичність метотрексату.

5. Оцінка дихальної системи: швидкість розвитку симптомів порушення функції легень і, за необхідності, тести функції легень. Ураження легень потребує швидкої діагностики і припинення лікування метотрексатом. Сухий непродуктивний кашель або неспецифічний пневмоніт, що може виникати у процесі лікування метотрексатом можуть бути свідченням потенційно небезпечного ураження і потребують припинення лікування і 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, спровокованого метотрексатом є гарячка, кашель, задишка, гіпоксемія наявність інфільтрату на рентгенівському знімку грудної клітки; слід виключити вірогідність розвитку інфекції. Ураження легень потребує швидкої діагностики і припинення лікування. Таке ураження може розвиватися при застосуванні будь-яких доз.

6. Унаслідок дії на імунну систему метотрексат може ослаблювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних досліджень. Необхідна також особлива обережність через наявність 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.

У пацієнтів, які одержують низьку дозу метотрексату можливі випадки злоякісної лімфоми. 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.

Необхідно усунути плевральний випіт і асцити до початку лікування метотрексатом.

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.

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

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.

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

До початку лікування Методжектом<sup>®</sup> слід виключити вірогідність вагітності. Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, загибель плода, природжені



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

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

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

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

***Алкоголь, гепатотоксичні лікарські засоби, гематотоксичні лікарські засоби*** Вірогідність розвитку гепатотоксичного ефекту метотрексату підвищується при регулярному споживанні спиртних напоїв і при одночасному застосуванні інших гепатотоксичних лікарських засобів.

Слід вести ретельний нагляд за пацієнтами, які приймають одночасно інші гепатотоксичні лікарські засоби. 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 метотрексатомі ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

***Пероральні антибіотики.*** Пероральні антибіотики, такі як тетрациклін, хлорамфеніколі 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, можуть з'являтися підвищені концентрації метотрексату сироватці крові з одночасною гематологічною і шлунково-кишковою токсичністю.

***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, хлорамфеніколомі пара-амінобензойною кислотою, а також кислотними протизапальними засобами, що при сумісному застосуванні можуть призводити до розвитку підвищеної токсичності.

***Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли і нестероїдні протизапальні засоби.*** Пробенецид, слабкі органічні кислоти, такі як петльові діуретики і піразоли (фенілбутазол), можуть зменшити елімінацію метотрексату вищі концентрації в сироватці крові, імовірно, можуть спричинити вищу гематологічну токсичність. Існує також можливість розвитку 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, хлорамфенікопіриметамін) слід звернути увагу на можливість вираженого порушення кровотворення.

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

*Продукти, що містять фолієву або фолінову кислоту.* Вітамінні препарати або інші продукти, 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 Методжекс<sup>®</sup> з іншими протиревматичними лікарськими засобами (наприклад сполуками золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином).

*Сульфасалазин.* Незважаючи на те, що комбінація метотрексату і сульфасалазину може призвести до збільшення ефективності метотрексату в результаті давати більше 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 укорекції дози при комбінації метотрексату з меркаптопурином.

*Інгібітори протонної помпи.* Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи, таких як омепразол призводить до сповільненого виведення метотрексату нирками. Зареєстроване повідомлення про один випадок, де 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)

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Нестероїдний лікарський засіб для лікування хронічних запальних ревматичних захворювань та поліартритних форм ювенільного ідіопатичного артриту. Імуномодуючий 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, чи ефективність метотрексату при лікуванні псоріазу, псоріазного артриту, хронічного поліартриту і хвороби Крона виявляється завдяки протизапальній чи імуносупресивній дією мірою зазначена дія впливає на спричинене метотрексатом підвищення позаклітинної концентрації аденозину на ділянках запалення.

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

Небажані явища, які спостерігалися у дослідженнях, проведених із застосуванням метотрексату в сумарних 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 метотрексату абсорбується з травного тракту. У випадку введення низьких доз (7,5–80 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) середня біодоступність становить приблизно 70 %, хоча можливі значні між- і внутрішньоіндивідуальні варіації (25–100 %). Максимальні концентрації метотрексату у сироватці крові досягаються 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 незміненій 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, здійснює 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.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Несумісність.**

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

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

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

### **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 з безбарвного скла (тип I) у контурному чарунковому блістері, разом із вбудованою ін'єкційною голкою та 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.**

Феландштрассе, 3, D-20354 Гамбург, Німеччина; Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Німеччина/  
Fehlandtstrasse, 3, D-20354 Hamburg, Germany Theaterstrasse, 6, 22880 Wedel, Germany