

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МЕТОДЖЕКТ
(МЕТОЈЕСТ)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: methotrexate;

основні фізико-хімічні властивості: прозорий жовтий розчин;

склад: 1 мл розчину містить 10 мг метотрексату;

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

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТС L01B A01.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Протипухлинний, цитостатичний засіб групи антиметаболітів, пригнічує дигідрофолатредуктазу, що бере участь у відновленні дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву кислоту (носії вуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринових нуклеотидів та їх похідних). Гальмує синтез, репарацію ДНК і клітинний мітоз. Особливо чутливі до його дії швидкопроліферуючі тканини: клітини злоякісних пухлин, кісткового мозку, ембріональні клітини, епітеліальні клітки слизової оболонки кишечника, сечового міхура, порожнини рота. Поряд із протипухлинною також має імунодепресивну дію.

Фармакокінетика. Приблизно 50% метотрексату зв'язується в сироватці з білками плазми. Час досягнення максимальної концентрації (C_{max}) 30-60 хв. Їжа уповільнює всмоктування препарату. Кінцевий період напіввиведення в середньому становить 6 – 7 годин і залежно від дози та стану хворого може значно коливатися (3 – 17 годин). Період напіввиведення може бути подовжений у 4 рази у пацієнтів, що мають третій простір розподілу (плевральний випот, асцит).

Приблизно 10% прийнятої дози метотрексату метаболізується в печінці. Основний продукт метаболізму - 7-гідроксиметотрексат.

Виведення відбувається, головним чином, у незмінному стані, в основному за допомогою нирок шляхом клубочкової фільтрації і активної канальцевої секреції.

Приблизно 5 – 20% метотрексату і 1 – 5 % 7-гідроксиметотрексату виводяться за допомогою жовчі. Спостерігається добре виражена ентерогепатична циркуляція.

У випадку ниркової недостатності виведення з організму затримується значним чином. Недостатнє виведення з організму при печінковій недостатності не відомо.

Показання для застосування.

Гостра форма ревматоїдного артриту у дорослих пацієнтів.

Поліартритна гостра форма ідіопатичного (ювенільного) артриту у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Гостра і загальна форма псоріазу вульгарного, особливо зі зміною стерильної плями, а також псоріатичний артрит у дорослих пацієнтів, що несприйнятливі до звичайної терапії.

Спосіб застосування та дози. Методжект необхідно приймати тільки за призначенням лікаря, який ознайомлений з особливостями застосування лікарського засобу і способом його дії.

Методжект вводиться у вигляді ін'єкції один раз на тиждень.

Ін'єкція Методжект може вводитися внутрішньом'язово, внутрішньовенно та підшкірно.

Загальна тривалість лікування визначається індивідуально.

Примітка:

Можливим є додавання фолієвої кислоти у відповідності із схемою лікування.

Дозування для дорослих пацієнтів із захворюванням на ревматоїдний артрит:

Початкова доза, що рекомендується, становить 7,5 мг метотрексату 1 раз на тиждень, що вводиться підшкірно, або внутрішньом'язово, або внутрішньовенно. Залежно від захворювання пацієнта і переносимості препарату пацієнтом, початкова доза може поетапно збільшуватися на 2,5 мг у тиждень. Тижнева доза в 25 мг не повинна перевищуватися. Поява відповідної реакції на лікування передбачається через 4 – 8 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного результату доза повинна поступово зменшуватися до найменшого об'єму, необхідного для підтримки можливої дії лікарського засобу.

Дозування для пацієнтів із захворюванням на псоріаз вульгарний:

Рекомендується, щоб тестова доза 5 – 10 мг була введена парентерально за один тиждень до проведення терапії з метою визначення алергічної побічної дії. Початкова доза, що рекомендується, становить 7,5 мг метотрексату один раз на тиждень, що вводиться підшкірно або внутрішньом'язово, або внутрішньовенно. Доза повинна поступово збільшуватися, але не повинна, загалом, перевищувати тижневої дози обсягом у 25 мг метотрексату. Поява відповідної реакції на лікування передбачається через 2 – 6 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного результату доза повинна поступово зменшуватися до найменшого рівня, необхідного для підтримки можливої дії лікарського засобу.

Пацієнти з нирковою недостатністю:

Пацієнти з нирковою недостатністю повинні застосовувати Методжект з обережністю. Доза повинна визначатися в такий спосіб:

Кліренс креатиніну (мл/хв.)

>5 100%

20 – 50 50%

<20 Методжект не повинен застосовуватися

Пацієнти з печінковою недостатністю:

Методжект призначають з обережністю пацієнтам з поточними або перенесеними захворюваннями печінки, особливо якщо ці захворювання спричинені вживанням алкоголю. Якщо рівень білірубіну становить >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), застосування Методжекту протипоказане.

Застосування пацієнтами літнього віку:

У зв'язку зі зниженою печінковою і нирковою діяльністю в пацієнтів літнього віку, як і із зниженим змістом фолієвої кислоти, доза для них повинна бути зменшена.

Дозування для дітей віком до 16 років, що страждають на поліартритну форму ювенільного ідіопатичного артриту:

Доза, що рекомендується, дорівнює 10 - 15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижнева доза може бути збільшена до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень. Препарат застосовується внутрішньом'язово.

Побічна дія.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Найпоширенішою побічною дією є пригнічення системи гемопоезу й ушкодження шлунково-кишкового тракту.

Для позначення частоти виникнення побічних дій використовується наступна термінологія:

Дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) і дуже рідко ($< 1/10.000$).

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: стоматит, розлад травлення, нудота, втрата апетиту.

Часто: виразки в ротовій порожнині, діарея.

Нечасто: фарингіт, запалення тонких кишок, блювання.

Рідко: виразки в шлунково-кишковому тракті.

Дуже рідко: криваве блювання, мелена (гематурія).

Запалення шкіри

Часто: шкірний висип, почервоніння шкіри, свербіж.

Нечасто: підвищена чутливість до дії світла, випадіння волосся, збільшення ревматичних вузлів, оперізуючий лишай, васкуліт, висипання на шкірі, подібне до герпесу, кропив'яна гарячка.

Рідко: підвищена пігментація.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), збільшення пігментаційних змін нігтів, гостре запалення навколонігтьових тканин.

Загальні розлади

Рідко: алергічні реакції, анафілактичний шок, алергічний васкуліт, гарячка, кон'юнктивіт, інфекція, сепсис, порушення загоєння дрібних поранень, плевральний випот, перикардіальна тампонада, гіпогаммаглобулінемія.

Розлади нервової системи

Часто: головний біль, утома, сонливість.

Нечасто: нудота, дезорієнтація, депресія.

Дуже рідко: порушення зору, біль, ослаблення м'язів або оніміння кінцівок, зміна відчуття смаку (присмак металу), конвульсії, псевдоменінгіт, параліч.

Гепатобіліарні розлади

Дуже часто: підвищення трансаміназ (АлАТ, лужної фосфатази).

Нечасто: цироз печінки, фіброз і жирове переродження печінки.

Респіраторні розлади

Часто: альвеоліт/пневмонія. Наступні симптоми, що вказують на можливе серйозне ушкодження легень (пневмонія): сухий кашель без відхаркування, задишка і гарячка.

Рідко: фіброз легень, пневмонія, що викликана *pneumocystis carinii*, глибока задишка і бронхіальна астма.

Розлади крові

Часто: лейкопенія, анемія, тромбopenія.

Дуже рідко: агранулоцитоз, тяжка форма пригнічення функції кісткового мозку.

Розлади ниркової, сечової і репродуктивної систем

Не часто: запалення й утворення виразок сечового міхура або піхви, порушення функції нирок. Порушення сечовипускання.

Рідко: ниркова недостатність. Олігурія, анурія, порушення електролітного балансу.

Дуже рідко: втрата лібідо, імпотенція, олігоспермія, порушення менструального циклу, виділення з

півхи.

Скелетно-м'язові і кісткові порушення

Не часто: артралгія, міалгія, остеопороз.

Новоутворення

Дуже рідко: були відзначені окремі випадки пухлини лімфатичної тканини, що зменшувалися в більшості випадків при припиненні лікування метотрексатом. В останніх дослідженнях не було встановлено, що терапія метотрексатом збільшує ймовірність появи пухлини лімфатичної тканини.

Поява і ступінь серйозності побічних дій залежить від дози і частоти застосування метотрексату. Однак, оскільки серйозні побічні дії можуть виникати навіть при використанні малих доз, обов'язковим є постійне спостереження лікарем пацієнтів через короткі часові інтервали.

Коли метотрексат уводиться внутрішньом'язовим шляхом, у місці ін'єкції можуть бути місцеві побічні дії (відчуття печіння шкіри) або ушкодження (утворення стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини).

Протипоказання.

Препарат протипоказаний, якщо:

- підвищена чутливість до метотрексату або до кожного з компонентів;
- печінкова недостатність;
- зловживання алкоголем;
- ниркова недостатність (кліренс креатиніну складає менш 20 мл/хв.);
- лейкопенія, тромбоцитопенія або анемія;
- гострі активні форми хронічних інфекцій, таких як туберкульоз і ВІЛ, виразки слизової оболонки ротової порожнини і відомі гострі шлунково-кишкові виразкові захворювання;
- вагітність, період годування груддю;
- вакцинація живою вакциною.

Передозування.

а) Симптоми передозування.

Токсичність метотрексату проявляється, головним чином, впливом на гемопоез.

б) Лікувальні заходи у разі передозування.

Кальцій фолінат є спеціальним антидотом для нейтралізації токсичної небажаної дії метотрексату.

При випадковому передозуванні одна доза кальцію фолінату, що дорівнює або перевищує прийняту дозу метотрексату, повинна бути уведена внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом однієї години, далі необхідно продовжувати введення доти, доки рівень метотрексату в сироватці стане нижчим за 10^{-7} моль/л.

У випадку масивного передозування можуть бути необхідні гідратація і алкалізація сечі для запобігання відкладенню метотрексату і/або продуктів його розпаду в ниркових каналцях. Ні гемодіаліз, ні перитональний діаліз не продемонстрували поліпшення виведення метотрексату. Ефективне очищення організму від метотрексату спостерігалося при критичному, нестійкому гемодіалізі з використанням діалізатора з високою щільністю потоку.

Особливості застосування.

Метотрексат є цитотоксичним препаратом, тому в застосуванні необхідно дотримуватися обережності.

При введенні високих доз метотрексата необхідний ретельний контроль за хворим для раннього

виявлення перших ознак токсичних реакцій.

Під час терапії метотрексатом у підвищених і високих дозах, необхідно стежити за рН сечі: у день введення й у наступні 2-3 доби реакція сечі повинна бути лужною. Це досягається внутрішньовенним краплинним уведенням суміші, що складає з 40 мл 4,2% розчину гідрокарбонату натрію і 400-800 мл ізотонічного розчину хлориду натрію напередодні, у день лікування й у наступні 2-3 доби.

Лікування метотрексатом у підвищених і високих дозах необхідно поєднувати з посиленою гідратацією до 2 л рідини на добу.

Уведення метотрексату дозою 2 г/м² й вище здійснюють під контролем його концентрації в сироватці крові. Нормальним вважається зниження змісту метотрексата в сироватці крові через 22 години після введення в 2 рази в порівнянні з вихідним рівнем. Підвищення рівня креатинину на 50% і більш первісного змісту і/або зростання рівня білірубину вимагають інтенсивної дезінтоксикаційної терапії.

Для виявлення токсичної дії в процесі лікування метотрексатом необхідно проводити аналіз крові 1 раз на тиждень для визначення кількості лейкоцитів і тромбоцитів та біохімічних показників функції нирок та печінки.

Чоловікам і жінкам дітородного віку під час лікування метотрексатом і як мінімум протягом 3 місяців після варто застосовувати надійні методи контрацепції.

Годування груддю: метотрексат виділяється з грудним молоком у таких концентраціях, що становлять ризик для дитини і, відповідно, годування груддю повинно бути перерване до початку і під час лікування.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механічними засобами

Під час лікування може виникати утомля і запаморочення. Метожект має мінімальний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механічними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Алкоголь, гепатотоксичні лікарські засоби, гематотоксичні лікарські засоби

Імовірність прояву метотрексатом гепатотоксичної дії збільшується при регулярному вживанні алкоголю й у випадку одночасного застосування інших гепатотоксичних лікарських засобів. Пацієнти, що приймають інші супутні гепатотоксичні лікарські засоби (наприклад, лефлюномід), повинні бути під ретельним наглядом. Те саме стосується й випадків одночасного застосування гематотоксичних лікарських засобів (наприклад, лефлюноміду). Частота виникнення панцитопенії і гепатотоксичності збільшується в тому випадку, коли лефлюномід комбінується з метотрексатом.

Антибіотики

Антибіотики, такі як тетрациклін, хлорамфенікол, і широкий спектр антибіотиків, що не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, можуть впливати на ентерогепатичну циркуляцію шляхом пригнічення кишкової флори або послаблення бактеріального метаболізму.

Антибіотики, такі як пеніцилін, глікопептиди і цефалотин, можуть в окремих випадках сповільнювати виведення метотрексату через нирки, таким чином, може відбуватися збільшення концентрації метотрексату в сироватці та посилення токсичної дії препарату.

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразол і нестероїдні протизапальні засоби

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, такі як петльові діуретики і піразоли (фенілбутазон), можуть сповільнювати виведення метотрексату, таким чином може відбуватися підвищення його концентрації в сироватці, що призводить до підвищення гематологічної токсичності. Також існує можливість збільшення токсичності при комбінуванні малих доз метотрексату з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або саліциловою кислотою.

Лікарські засоби, що провокують побічні впливи на кістковий мозок

У випадку лікування за допомогою лікарського засобу, що може мати побічну дію на кістковий мозок (наприклад, сульфонаміди, триметроприм-сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін), необхідно

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
звернути увагу на можливість порушень при утворенні кров'яних тілець.

Лікарські засоби, що провокують недостатність фолатів

Супутнє застосування лікарських засобів, що провокують недостатність фолатів (наприклад, сульфонаміди, триметроприм-сульфаметоксазол), може призводити до збільшення токсичності метотрексату. Рекомендуються часткові запобіжні заходи при недостатності фолієвої кислоти.

Сульфасалазин

Незважаючи на те, що комбінація метотрексату із сульфасалазином може призвести до збільшення дії метотрексату і у результаті - небажаних ефектів через пригнічення синтезу фолієвої кислоти за рахунок сульфасалазину, такий побічний ефект спостерігався тільки в окремих випадках в декількох дослідженнях.

Інгібітори „протонового насоса”

Супутнє застосування інгібіторів „протонового насоса”, таких як омепразол або пантопразол, може викликати такі взаємодії: супутнє застосування метотрексату й омепразолу веде до затримки ниркового виведення метотрексату. При комбінуванні з пантопразолом в одному випадку спостерігався метаболізм 7-гідроксиметотрексату, що супроводжувався болем у м'язах і ознобом.

Напої, що містять кофеїн або теофілін

Необхідно уникати збільшеного вживання напоїв, що містять кофеїн або теофілін (кава, безалкогольні напої з кофеїном, чорний чай) під час терапії метотрексатом.

Умови та термін зберігання.

Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі до 25 °С.

Термін придатності - 2 роки.

Зберігати в оригінальній упаковці з метою запобігання проникненню сонячного світла.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 0,75 мл (7,5 мг), або по 1,0 мл (10мг), або по 1,5 мл (15 мг), або по 2,0 мл (20 мг), або по 2,5 мл (25 мг) у шприці; по 1 шприцу у картонній коробці.

Виробник. медак ГмбХ.

Адреса. Феландштрассе, 3, D-20354 Гамбург. Німеччина.