Методжект



Код АТХ:

- L01BA01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Метотрексат

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный.

	1 мл	**1 шприц**
метотрексат динатрия	10.96 мг	8.22 мг,
что соответствует содержанию метотрексата	10 мг	7.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

0.75 мл - шприцы бесцветного стекла (1) в комплекте с иглой д/и - блистеры (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный.

	1 шприц
метотрексат динатрия	10.96 мг,
что соответствует содержанию метотрексата	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

1 мл - шприцы бесцветного стекла (1) в комплекте с иглой д/и - блистеры (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный.

	1 мл	**1 шприц**
метотрексат динатрия	10.96 мг	16.44 мг,
что соответствует содержанию метотрексата	10 мг	15 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

1.5 мл - шприцы бесцветного стекла (1) в комплекте с иглой д/и - блистеры (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный.

	1 мл	**1 шприц**
метотрексат динатрия	10.96 мг	21.92 мг,
что соответствует содержанию метотрексата	10 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

2 мл - шприцы бесцветного стекла (1) в комплекте с иглой д/и - блистеры (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный.

	1 мл	**1 шприц**
метотрексат динатрия	10.96 мг	27.4 мг,
что соответствует содержанию метотрексата	10 мг	25 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

2.5 мл - шприцы бесцветного стекла (1) в комплекте с иглой д/и - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иммунодепрессант, противоопухолевый препарат, антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз.

К действию метотрексата особенно чувствительны быстропролиферирующие клетки: клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эпителиальные клетки слизистых оболочек. Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

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

При псориазе значительно ускоряется образование эпителиальных клеток кожи по сравнению с нормой. Применение метотрексата позволяет замедлить образование эпителиальных клеток кожи, что обосновывает применение препарата для лечения псориаза.

Фармакокинетика

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 50%.

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

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

Метаболизм

Около 10% введенной дозы метаболизируется в печени, основной метаболит - 7-гидроксиметотрексат, также обладает некоторой фармакологической активностью. Около 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью (с последующей реабсорбцией в кишечнике).

Выведение

$T_{1/2}$ составляет в среднем 6-7 ч и характеризуется высокой вариабельностью (3-17 ч).

Выводится преимущественно в неизмененном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Около 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью (с последующей реабсорбцией в кишечнике).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ может увеличиваться до величин, в 4 раза превышающих средние значения у пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита).

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено. Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

Показания к применению:

— ревматоидный артрит у взрослых;

— полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме;

— тяжелые генерализованные формы псориаза и псориатического артрита у взрослых при неэффективности стандартной терапии.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Полиартрит
- Псориаз
- Ревматоидный артрит

Противопоказания:

— выраженное нарушение функции печени;

— алкоголизм;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 20 мл/мин);

— нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;

— тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекция;

— язвенные поражения ротовой полости;

— язвенное поражение ЖКТ в активной фазе;

— выраженный иммунодефицит;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— одновременная вакцинация живыми вакцинами;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с асцитом, дегидратацией, обструктивными заболеваниями ЖКТ, плевральным или перитонеальном выпотом, с хронической почечной недостаточностью; при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) - простой герпес, опоясывающий герпес в виремической фазе, ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз установленный или подозреваемый (риск развития тяжелого генерализованного заболевания); при подагре (в т.ч. в анамнезе) или уратном нефроуролитиазе (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспалении слизистой оболочки полости рта, при рвоте и диарее (потеря жидкости вследствие выраженной рвоты и диареи может привести к усилению токсичности метотрексата), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, при предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, у пациентов пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Методжект назначают п/к, в/м или в/в.

Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для п/к введения Методжекта. Для введения препарата в/м и в/в необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Препарат применяют 1 раз в неделю. Общую продолжительность лечения врач определяет индивидуально.

Препарат должен назначать врач, имеющий опыт применения метотрексата и знания о свойствах препарата и

особенностях его действия.

При *ревматоидном артрите* для **взрослых** рекомендуемая начальная доза препарата составляет 7.5 мг 1 раз/нед. в/м, в/в или п/к. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости метотрексата доза может быть постепенно увеличена - по 2.5 мг/нед. Максимальная доза - 25 мг/нед. Терапевтический эффект обычно развивается через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения оптимального терапевтического эффекта следует начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы. Длительность терапии препаратом может превышать 10 лет.

При *псориазе и псориатическом артрите* за неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления реакций непереносимости. Рекомендуемая начальная доза - 7.5 мг 1 раз/нед. в/м, в/в или п/к. Дозу следует постепенно увеличивать. В большинстве случаев не следует превышать дозу 25 мг/нед., но в любом случае максимальная доза составляет 30 мг/нед. Терапевтический эффект обычно развивается через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа дозу следует уменьшить до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

У **пациентов с почечной недостаточностью** Методжект следует применять с осторожностью. Коррекция дозы препарата в зависимости от значения КК приведена в таблице.

КК (мл/мин)	Доза (% от обычной дозы)
>50	100%
20-50	50%
<20	Применение Методжекта противопоказано

Пациенты с печеночной недостаточностью: у пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно вызванными приемом алкоголя, Методжект следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85.5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

У **пациентов пожилого возраста** Методжект следует применять с осторожностью, нередко необходима коррекция дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Детям в возрасте до 16 лет при *полиартритной форме ювенильного хронического артрита* рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м^2 поверхности тела в нед. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м^2/нед. Из-за ограниченности данных о п/к и в/в применении у детей препарат при ювенильном артрите следует применять в/м.

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

Во время терапии Методжектом следует рассмотреть вопрос одновременного назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Побочное действие:

Наиболее частыми побочными эффектами при применении Методжекта являются реакции со стороны системы кроветворения и пищеварительной системы.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), иногда (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10 000, < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, повышение активности трансаминаз; часто - язвы в полости рта, диарея; иногда - энтерит, рвота, цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, гепатотоксичность (острый гепатит, печеночная недостаточность); редко - эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; очень редко - рвота с примесью крови, кровотечение из ЖКТ (в т.ч. мелена, гематемезис); возможно - панкреатит.

Со стороны системы кроветворения: часто - лейкопения, анемия (в т.ч. апластическая), нейтропения, тромбоцитопения; иногда - панцитопения; очень редко - агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Дерматологические реакции: часто - экзантема, эритема, дерматит, кожный зуд; иногда - фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узлов, васкулит, инфекции, вызванные Herpes zoster, герпетиформные высыпания на коже, крапивница; редко - повышенная пигментация; очень редко - изменения пигментации ногтей, острые паронихии, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). При лечении псориаза - ощущение жжения кожи, редко - болезненные эрозивные бляшки на коже.

Аллергические реакции: различные проявления вплоть до анафилактического шока; аллергический васкулит, лихорадка.

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

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головная боль, чувство усталости, сонливость; иногда - головокружение, чувство смятения, депрессия; очень редко - боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, паралич.

Со стороны эндокринной системы: возможно - сахарный диабет.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит; очень редко - нарушение зрения, (в т.ч. преходящая слепота); возможно - звон в ушах.

Со стороны органов дыхания: часто - интерстициальный альвеолит/пневмония, симптомы потенциально серьезной интерстициальной пневмонии (сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка); иногда - фарингит; редко - легочный фиброз, легочный пневмоцистоз, легочная недостаточность и бронхиальная астма; возможно - плевральный выпот, носовое кровотечение.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда - воспаление и язвенное поражение мочевого пузыря, болезненное мочеиспускание, гематурия, гиперурикемия, почечная недостаточность; редко - тяжелая почечная недостаточность, олигурия, анурия, азотемия.

Со стороны половой системы: реже - воспаление и язвенное поражение влагалища; очень редко - вагинальные выделения, утрата полового влечения, импотенция, олигоспермия, нарушения менструального цикла, бесплодие.

Со стороны костно-мышечной системы: редко - артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз, повышенный риск возникновения переломов; возможно - некроз мягких тканей.

Со стороны обмена веществ: повышенная потливость, гипогаммаглобулинемия; редко - нарушения электролитного баланса.

Инфекции: возможно - угрожающие жизни оппортунистические инфекции (в т.ч. пневмоцистная пневмония), цитомегаловирусные инфекции (ЦМВ) (в т.ч. ЦМВ-пневмония), сепсис (в т.ч. фатальный), нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, инфекции, вызванные Herpes zoster и Herpes simplex (в т.ч. диссеминированный), ухудшение заживления ран.

Новообразования: в отдельных случаях - возникновение лимфом. В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает частоту случаев лимфом.

Местные реакции: при применении в/м введении - чувство жжения в месте введения, формирование асептического абсцесса, разрушение жировой клетчатки.

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

Передозировка:

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

Лечение: введение специфического антидота - препаратов фолиниевой кислоты (по возможности немедленно) для нейтрализации токсического действия метотрексата. При случайной передозировке - в течение первого часа после введения метотрексата следует ввести в/в или в/м специфический антидот - препарат фолиниевой кислоты - в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Далее, по мере необходимости, введение препаратов фолиниевой кислоты следует продолжить до достижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10^{-7} моль/л.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Методжект противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Метотрексат влияет на фертильную функцию, является эмбрио-, фетотоксичным и тератогенным препаратом. При применении у человека метотрексат проявляет тератогенные свойства, способен вызывать внутриутробную гибель плода, врожденные уродства.

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

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

Если беременность наступила во время терапии метотрексатом, следует оценить риск побочного воздействия на плод.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксических препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата. За пациентами, применяющими другие гепатотоксические препараты (например, лефлуномид), необходимо проводить тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение, что повышает риск развития гематотоксичности метотрексата. При одновременном назначении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

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

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

Риск увеличения токсичности возникает при комбинации метотрексата с НПВС (т.к. возможно уменьшение выведения метотрексата почечными канальцами) или салицилатами. При данных комбинациях требуется осторожность.

Одновременный прием салицилатов, фенилбутазона, фенитоина, сульфаниламидов, производных сульфонилмочевины, аминобензойной кислоты, пириметамина или триметоприма, ряда антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол), непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических средств (колестирамин) усиливает токсичность за счет вытеснения метотрексата из связи с альбуминами и/или снижения канальцевой секреции, что в ряде случаев может обусловливать развитие тяжелого токсического действия, иногда даже с летальным исходом.

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

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

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

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления в больших количествах кофеинсодержащих (в т.ч. кофе, чай) и теофиллинсодержащих напитков. Метотрексат снижает клиренс теофилина.

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

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

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

При лечении больных с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы

противоподагрических средства (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон).

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

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

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

Фармацевтическая несовместимость

Совместимость с другими препаратами, применяемыми парентерально, не изучалась.

Не следует смешивать Методжект с другими лекарственными средствами и растворителями.

Особые указания и меры предосторожности:

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат следует применять 1 раз в неделю, а не ежедневно.

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

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

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

Рекомендуемые исследования и меры безопасности

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

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые 6 месяцев лечения, далее - не реже 1 раза в 2 месяца) необходимо проводить следующие исследования:

1. Обследование слизистой полости рта и глотки.

2. Полный общий анализ крови с определением числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, в т.ч. при применении препарата в малых дозах. В любом случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациентам, которые одновременно получают препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), требуется тщательное наблюдение с контролем показателей крови и числа тромбоцитов.

3. Исследование функции печени. Особое внимание необходимо уделять выявлению возможного токсического влияния на печень. Лечение не следует начинать или прерывать при обнаружении в ходе проведения соответствующих обследований нарушений функции печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе лечения. Обычно нарушения, развившиеся в процессе лечения, возвращаются к норме в течение 2 недель после прерывания терапии метотрексатом, после этого по усмотрению лечащего врача лечение может быть возобновлено.

При применении метотрексата при ревматоидном артрите не существует очевидной необходимости проведения биопсии печени для контроля печеночной токсичности.

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

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

Ввиду токсического воздействия препарата на печень во время лечения пациентам, за исключением случаев

очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать употребления алкоголя.

У пациентов, применяющих другие гепатотоксические препараты или препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать активность печеночных ферментов и показатели общего анализа крови с определением числа тромбоцитов.

4. Контроль функции почек и анализ мочи. Т.к. метотрексат выводится в основном почками, в случае недостаточности функции почек следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме, что способно привести к проявлению серьезных нежелательных побочных эффектов. В случаях возможного снижения функции почек (например, у пожилых пациентов) контрольные обследования следует проводить чаще. Также это относится к случаям одновременного назначения препаратов, влияющих на выведение метотрексата, препаратов, способных привести к поражению почек (например, НПВС), а также препаратов, способных влиять на систему кроветворения. Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

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

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена.

Метотрексат влияет на иммунную систему, способен ухудшать реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. Необходим отказ от иммунизации. Интервал между применением метотрексата и введением живых и инактивированных вирусных вакцин должен составлять не менее 3 мес, возможно до 12 мес (в зависимости от иммунного статуса больного).

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать.

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

У пациентов, получающих метотрексат в низких дозах, возможно развитие злокачественной лимфомы; в этих случаях лечение следует прекратить. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

При применении метотрексата возможно развитие остеонекроза и остеопороза (с частотой ≥ 1/1000, < 1/100), что увеличивает риск переломов.

Проявляет мутагенную активность in vivo и in vitro. Исследование канцерогенности на грызунах не выявило увеличения частоты опухолей при применении метотрексата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку метотрексат способен оказывать влияние на ЦНС (ощущение усталости, головокружение) во время лечения пациент должен воздерживаться от управления автомобилем и работы с механизмами.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с почечной недостаточностью** Методжект следует применять с осторожностью. Коррекция дозы препарата в зависимости от значения КК приведена в таблице.

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

При нарушениях функции печени

Пациенты с печеночной недостаточностью: у пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно вызванными приемом алкоголя, Методжект следует применять с большой осторожностью. **При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85.5 мкмоль/л)** метотрексат противопоказан.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов пожилого возраста.

Применение в детском возрасте

Детям в возрасте до 16 лет при *полиартритной форме ювенильного хронического артрита* рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м^2 поверхности тела в нед. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м^2/нед. Из-за ограниченности данных о п/к и в/в применении у детей препарат при ювенильном артрите следует применять в/м.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C; не замораживать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Metodzhekt