|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и  фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Метофил

**Международное непатентованное название**

Метотрексат

**Лекарственная форма, дозировка**

Раствор для инъекций, 50 мг/мл

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие средства. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты другие. Метотрексат.

Код АТХ L04AX03

**Показания к применению**

* активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов
* полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным идиопатическим артритом в активной форме при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
* тяжелые, не поддающиеся лечению, инвалидизирующие формы псориаза, резистентные к другой терапии (в т.ч. к фототерапии, псораленоультрафиолетовое облучение (ПУВА) терапии, ретиноидам)
* тяжелый псориатический артрит у взрослых
* болезнь Крона легкой или средней степени тяжести в режиме монотерапии или в комбинации с кортикостероидами у взрослых в случаях резистентности к тиопуринам или при их непереносимости

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* гиперчувствительности к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
* тяжелое нарушение функции печени
* алкоголизм
* тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 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-инфекции или другие иммунодефицитные состояния
* язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе
* беременность и период кормления грудью
* одновременная вакцинация живыми вакцинами
* детский возраст до 3 лет

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Предварительно заполненный шприц предназначен только для одноразового использования.

Пожалуйста, обратите внимание, что все содержимое должно быть использовано.

Раствор метотрексата для инъекций вводят подкожно.

Общую продолжительность лечения определяет врач.

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

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

Если вы, ваш партнер или опекун заметили появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов, включая мышечную слабость, нарушение зрения, изменения мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к врачу. Описанные состояния могут быть симптомами очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

*Оксид азота*

Использование оксида азота усиливает влияние метотрексата на метаболизм фолата, что приводит к повышенной токсичности такой, как тяжелая непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Хотя это влияние может быть уменьшено путем введения фолината кальция, следует избегать их одновременного использования.

*Алкоголь, гепатотоксичные, гематотоксичные лекарственные препараты*

Вероятность проявления метотрексатом гепатотоксического действия возрастает при регулярном потреблении алкоголя, а также при одновременном применении метотрексата и других гепатотоксичных лекарственных препаратов. За пациентами, одновременно применяющими другие гепатотоксичные лекарственные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение (лефлуномид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды). При одновременном назначении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

Комбинированная терапия метотрексатом и ретиноидами такими, как ацитретин или этретинат, увеличивает риск гепатотоксичности.

*Антибиотики для приема внутрь*

Антибиотики для приема внутрь такие, как тетрациклины, хлорамфеникол и плохо всасывающиеся в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия, могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию путем подавления нормальной микрофлоры кишечника или бактериального метаболизма.

*Антибиотики*

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин, цефалотин 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.

*Лекарственные препараты с высокой степенью связывания с белками плазмы*

Метотрексат связывается с белками плазмы и может вытесняться другими лекарственными препаратами, связывающимися с белками, например, салицилатами, гипогликемическими средствами, диуретиками, сульфаниламидами, дифенилгидантоином, тетрациклинами, хлорамфениколом, парааминобензоевой кислотой и противовоспалительными средствами, которые могут привести к нарастанию токсичности метотрексата при одновременном применении.

*Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолового ряда и нестероидные противовоспалительные препараты*

Пробенецид, слабые органические кислоты (такие, как петлевые диуретики) и препараты пиразолового ряда (фенилбутазон) снижают выведение метотрексата и могут приводить к увеличению его концентрации в плазме и, таким образом, к увеличению гематологической токсичности. Риск увеличения токсичности возникает при комбинации метотрексата с нестероидными противовоспалительными препаратами или салицилатами.

*Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг*

В случае применения препаратов, способных оказывать побочное действие на костный мозг (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), необходимо обратить внимание на возможность выраженного угнетения кроветворения.

*Препараты, способные вызывать дефицит фолатов*

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

*Препараты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоту*

Витаминные или другие препараты, содержащие фолиевую, фолиниевую кислоты или их производные, могут снизить эффективность метотрексата.

*Другие противоревматические лекарственные средства*

Совместное назначение с другими противоревматическими лекарственными средствами (препараты золота, пеницилламин, гидроксихлорокин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) обычно не приводит к увеличению токсических эффектов метотрексата.

*Сульфасалазин*

Хотя комбинация метотрексата с сульфасалазином может стать причиной увеличения эффективности метотрексата и, как результат, усиливать побочные эффекты, связанные с ингибированием синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином, однако такие побочные эффекты в ходе ряда исследова-ний наблюдались лишь в отдельных редких случаях.

*Меркаптопурин*

Метотрексат увеличивает концентрацию меркаптопурина в плазме, ввиду чего при комбинированной терапии может потребоваться коррекция доз.

*Ингибиторы протонной помпы*

Одновременное назначение ингибиторов протонного насоса (таких, как омепразол или пантопразол) может приводить к взаимодействию. Одновременное применение метотрексата и омепразола приводит к задержке выведения метотрексата. В комбинации с пантопразолом сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата, что сопровождалось миалгией и дрожью.

*Теофиллин*

Метотрексат может уменьшать клиренс теофиллина; должна отслеживаться концентрация теофиллина при одновременном применении с метотрексатом.

*Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки*

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

*Холестирамин*

Холестирамин может увеличивать внепочечное выведение метотрексата путем прерывания энтерогепатической циркуляции.

***Специальные предупреждения***

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат следует применять один раз в неделю, а не ежедневно. За проходящими терапию метотрексатом пациентами следует осуществлять надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались с минимальной задержкой. Метотрексат должен назначаться только врачом-специалистом, имеющим достаточные знания и опыт проведения антиметаболической терапии. Ввиду возможного развития тяжелых, или даже фатальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью информированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности.

Следует избегать контакта метотрексата с кожей и слизистыми оболочками. При попадании препарата на кожу и слизистые их следует немедленно промыть большим количеством воды.

*Рекомендуемые обследования и меры безопасности*

1. Обследование слизистой полости рта и глотки на предмет изменений слизистой оболочки.
2. Развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, в том числе при применении препарата в малых дозах. В любом случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациенты, одновременно применяющие гематотоксичные препараты (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей крови и числа тромбоцитов.
3. Функциональные пробы печени: Лечение не следует начинать или его следует прекратить при наличии стойких или значительных отклонений в функциональных пробах печени, других неинвазивных диагностиках фиброза печени или биопсии печени.

У пациентов с частотой 13–20 % сообщалось о временном повышении активности трансаминаз в два или три раза по сравнению с верхней границей нормы.

Стойкое повышение активности ферментов печени и/или снижение уровня сывороточного альбумина может свидетельствовать о тяжелой гепатотоксичности. В случае стойкого повышения активности ферментов печени следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения терапии.

Гистологическим изменениям, фиброзу и, реже, циррозу печени могут не предшествовать отклонения от нормы функциональных проб печени. При циррозе печени бывают случаи, когда трансаминазы в норме. Поэтому следует рассмотреть неинвазивные методы диагностики состояния печени, в дополнение к функциональным пробам печени. Биопсия печени должна рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом сопутствующих заболеваний пациента, истории болезни и рисков, связанных с биопсией.

Факторы риска гепатотоксичности включают чрезмерное употребление алкоголя в прошлом, стойкое повышение уровня ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, семейный анамнез наследственных заболеваний печени, сахарный диабет, ожирение и предшествующее использование гепатотоксичных препаратов или химических веществ, а также длительное лечение метотрексатом.

Во время лечения метотрексатом не следует назначать дополнительные гепатотоксические препараты, за исключением случаев крайней необходимости. Следует избегать потребления алкоголя (см. разделы 4.3 и 4.5). У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические препараты, следует более тщательно контролировать ферменты печени.

Следует соблюдать повышенную осторожность у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как на фоне лечения метотрексатом в единичных случаях развивался цирроз печени без повышения активности трансаминаз.

1. Контроль функции почек должен осуществляться посредством тестов на почечную недостаточность и общего анализа мочи: так как метотрексат выводится в основном почками, в случае нарушения функции почек следует ожидать повышения уровня метотрексата в плазме, что способно привести к проявлению серьезных нежелательных побочных эффектов.

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

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

1. Обследование дыхательной системы.

Особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае надобности должны быть проведены соответствующие тесты. Признаки патологии со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены метотрексата. 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. Это связано с вероятностью развития острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождающегося эозинофилией, и являющегося угрожающим жизни состоянием. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия и наличие инфильтрата в легких на рентгенограмме. Это поражение может возникнуть при любых дозах.

Кроме того, сообщалось о легочном альвеолярном кровотечении при применении метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Это явление также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо проведение срочного обследования для подтверждения диагноза.

1. Метотрексат влияет на иммунную систему, может ухудшать реакцию на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (Опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. Вакцинация с использованием живых вакцин не должна проводиться в рамках терапии метотрексатом. У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

В редких случаях при одновременном назначении антагонистов фолиевой кислоты (триметоприма, сульфаметоксазола) описывалось развитие острой мегалобластной панцитопении.

Фотодерматиты и солнечные ожоги могут возобновляться на фоне терапии метотрексатом (отставленные реакции). Псориатические симптомы могут усилиться при одновременном воздействии ультрафиолетовых лучей и терапии метотрексатом.

У пациентов с дополнительным объемом распределения (патологическое скопление жидкости в организме при асците, плевральном выпоте) метотрексат выводится медленно. У таких пациентов необходим тщательный контроль мониторинга токсичности, требуется снижение дозы, а в некоторых случаях, и отмена терапии препаратом. Асцит или плевральный выпот должны быть дренированы до назначения метотрексата.

Диарея или язвенный стоматит могут быть следствием токсического воздействия метотрексата и требовать перерыва в терапии, иначе вероятно развитие геморрагического энтерита и летальный исход вследствие кишечной перфорации.

Витаминные препараты или другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиевую кислоту или их производные, могут снижать эффективность метотрексата.

При псориазе показания к лечению метотрексатом ограничиваются тяжелым, упорным, инвалидизирующим псориазом, устойчивым к другим формам терапии, при подтвержденном биопсией диагнозе и после консультации врача-дерматолога.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при применении метотрексата, в большинстве случаев при совместном применении с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами. ПМЛ может привести к летальному исходу. Врачам следует регулярно оценивать пациентов на наличие симптомов ПМЛ и проводить дифференциальную диагностику у пациентов с ослабленным иммунитетом при появлении новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов.

Одна доза данной лекарственной формы метотрексата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), что позволяет считать ее не содержащей натрий.

*Применение у детей*

Использование препарата у детей младше 3 лет не рекомендуется из-за ограниченности данных о безопасности и эффективности препарата в данной возрастной группе.

*Во время беременности или лактации*

*Женщины детородного возраста/Контрацепция у женщин*

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, должны использоваться эффективные методы контрацепции во время лечения метотрексатом и в течение, по меньшей мере, 6 месяцев после его завершения. Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития плода, связанных с метотрексатом, и наличие беременности должно быть исключено с помощью соответствующих мер, например, теста на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторять по мере необходимости (например, после любого перерыва в использовании контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

*Контрацепция у мужчин*

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. Было показано, что метотрексат является генотоксичным в исследованиях на животных, поэтому риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития плода или выкидыша у женщин при воздействии низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю). В отношении более высоких доз недостаточно данных для оценки рисков пороков развития плода или выкидыша у женщин после воздействия на организм отца.

В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения партнера мужского пола и в течение как минимум 6 месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 6 месяцев после прекращения применения метотрексата.

*Беременность*

Метотрексат противопоказан во время беременности при неонкологических показаниях (см. раздел «Противопоказания»). Если беременность наступает во время лечения метотрексатом и в период до шести месяцев после завершения лечения, пациентке необходима медицинская консультация относительно риска вредного воздействия на ребенка, связанного с лечением, следует провести ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных метотрексат показал репродуктивную токсичность, особенно в течение первого триместра.

Было показано, что метотрексат является тератогенным для человека; сообщалось, что он вызывает гибель плода, выкидыши и/или врожденные пороки развития (например, черепно-лицевые, сердечно-сосудистые, нарушения развития центральной нервной системы и пороки развития конечностей).

Метотрексат является мощным человеческим тератогеном, вызывающим повышенный риск спонтанных абортов, внутриутробного ограничения роста и врожденных пороков развития в случае воздействия во время беременности.

• Сообщалось о спонтанных абортах у 42.5% беременных женщин, подвергшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю), по сравнению с 22.5% у пациентов, которым назначали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.

• Серьезные пороки развития возникали у 6.6% живых новорожденных у женщин, подвергавшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности, по сравнению с примерно 4% живых новорожденных у пациенток, которые получали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.

Получено недостаточно данных относительно воздействия метотрексата в дозах выше 30 мг/неделю во время беременности, но ожидается более высокая частота возникновения спонтанных абортов и врожденных пороков развития.

При прекращении терапии до зачатия, сообщалось о нормальном течении беременности.

*Кормление грудью*

Метотрексат проникает в грудное молоко человека. Поскольку метотрексат может вызывать серьезные нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, Метофил противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел Противопоказания). Поэтому перед началом и во время применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

*Фертильность*

Метотрексат влияет на сперматогенез и оогенез и может снижать фертильность. Сообщалось, что у человека метотрексат вызывает олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею. Эти эффекты, в большинстве случаев, являются обратимыми после прекращения терапии.

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборты и пороки развития плода у человека. Следовательно, возможные риски в отношении репродуктивной функции, прерывания беременности и врожденных пороков развития следует обсудить с женщинами детородного возраста. Перед применением метотрексата необходимо подтвердить отсутствие беременности.

Во время лечения, а также в течение, по меньшей мере, шести месяцев после прекращения терапии женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Поскольку в ходе терапии метотрексатом вероятно развитие симптомов со стороны центральной нервной системы (ощущение усталости, головокружение), метотрексат считается лекарственным средством, оказывающим от небольшого до умеренного действия на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Метотрексат должен назначаться только врачами, имеющими опыт применения метотрексата и полное понимание рисков лечения метотрексатом.

Введение препарата должно регулярно проводиться медицинскими работниками

Если позволяет клиническая ситуация, лечащий врач может в отдельных случаях делегировать подкожное введение самому пациенту. Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первую инъекцию препарата Метофил следует проводить под непосредственным наблюдением врача. Метотрексат вводят один раз в неделю.

Пациент должен быть обязательно проинформирован о факте введения препарата один раз в неделю. Рекомендуется назначить определенный день недели для инъекции.

Элиминация метотрексата снижается у пациентов с третьим пространством распределения (асцит, плевральный выпот). Такие пациенты требуют особенно тщательного мониторинга на предмет токсичности и требуют снижения дозы или, в некоторых случаях, прекращения приема метотрексата.

Препарат Метофил следует применять только один раз в неделю для лечения ревматоидного артрита, ювенильного артрита, псориатического артрита, псориаза, болезни Крона. Ошибки в дозировке при применении препарата Метофил могут привести к серьезным побочным реакциям, включая смерть. Пожалуйста, внимательно прочитайте этот раздел краткого описания характеристик продукта.

*Взрослые пациенты с ревматоидным артритом:*

Рекомендуемая начальная доза составляет 7.5 мг метотрексата **1 раз в неделю** подкожно, внутримышечно или внутривенно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости метотрексата пациентом доза может быть постепенно увеличена (по 2.5 мг в неделю). Максимальная доза, в целом, не должна превышать 25 мг в неделю. Дозы, превышающие

20 мг/неделю, сопровождаются значительным увеличением частоты токсических эффектов, особенно, угнетением функции кроветворения. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

*Дети и подростки до 16 лет с полиартритными формами ювенильного хронического артрита:*

Дети с площадью поверхности тела менее 0,75 м2 не могут быть пролечены этим препаратом. Если требуются более низкие дозы, чем 7,5 мг, следует использовать другой медицинский препарат.

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м2 поверхности тела **один раз в неделю.** При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м2 поверхности тела **один раз в неделю.** Однако, увеличение дозы лекарственного средства требует увеличения частоты врачебных осмотров. Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом должны наблюдаться у ревматолога, специализирующегося в терапии детей и подростков.

Использование препарата у детей младше 3 лет не рекомендуется из-за ограниченности данных о безопасности и эффективности препарата в данной возрастной группе.

*Пациенты с псориазом и псориатическим артритом:*

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления идиосинкразических нежелательных реакций. Рекомендуемая начальная доза - 7.5 мг метотрексата 1 раз в неделю подкожно. Дозу следует постепенно увеличивать, при этом максимальная доза в большинстве случаев не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. В целом, дозы, превышающие 20 мг, сопровождаются значительным увеличением частоты токсических эффектов, особенно, угнетением функции кроветворения. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

*Максимальная еженедельная доза*

При необходимости, доза может быть увеличена, но, в целом, не должна превышать максимальную рекомендуемую недельную дозу 25 мг. В некоторых исключительных случаях более высокая доза может быть клинически оправдана, но она не должна превышать максимальную еженедельную дозу метотрексата 30 мг ввиду существенного повышения токсичности.

*Пациенты с болезнью Крона*

Индукция ремиссии: 25 мг в неделю подкожно. Ответ на терапию ожидается приблизительно через 8-12 недель.

Поддерживающая терапия: 15 мг в неделю подкожно.

Опыт применения у детей недостаточен для рекомендации использования метотрексата для терапии болезни Крона в данной популяции.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Метотрексат должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. В зависимости от значения клиренса креатинина дозу метотрексата следует скорректировать в соответствии с нижеследующей таблицей:

|  |  |
| --- | --- |
| Клиренс креатинина, мл/мин | Доза метотрексата (% от обычной дозы) |
| >60 | 100% |
| 30-59 | 50% |
| <30 | Применение метотрексата противопоказано |

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

*Пожилые пациенты*

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

*Пациенты с патологическим накоплением жидкости в организме (плевральный выпот, асцит)*

Поскольку время полувыведения метотрексата может увеличиваться до 4 раз в сравнении с нормой, пациенты с наличием патологического скопления жидкости в организме нуждаются в снижении дозы, а в некоторых случаях, и в отмене терапии препаратом.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

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

Лечение: кальция фолинат является специфическим антидотом для нейтрализации токсического действия метотрексата. При случайной передозировке – в течение первого часа после введения метотрексата должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза кальция фолината, равная или превышающая дозу метотрексата. Далее по мере необходимости введение кальция фолината должно быть продолжено до достижения уровня 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 перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

***Метод и путь введения***

Раствор метотрексата для инъекций вводят подкожно.

*Применение Метофил*

Наиболее подходящими местами для инъекций являются:

* верхняя часть бедра,
* живот, за исключением области вокруг пупка.

1. Обработать место инъекции проспиртованным тампоном

2. Снять с иглы защитную насадку.

3. Кожу в месте предполагаемой инъекции собрать в складку.

4. Складку нужно удерживать до окончания инъекции и извлечения шприца.

5. Полностью ввести иглу в кожную складку под углом в 90°.

6. Надавить на поршень и медленно ввести содержимое шприца под кожу до тех пор, пока не будет введена все содержимое шприца. Сохраняя давление на поршень, извлечь шприц под тем же углом в 90°.

Предохранитель иглы прикроет иглу при отпускании плунжера. Защитный кожух иглы закрывает иглу после инъекции, чтобы предотвратить травму иглы. Это не влияет на нормальную работу шприца.

Пожалуйста, обратите внимание, что все содержимое шприца должно быть использовано: этот продукт не предназначен для доставки частичной дозы.

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

Примечание:

При переходе от перорального к парентеральному введению может потребоваться снижение дозы из-за переменной биодоступности метотрексата после перорального введения.

Добавление фолиевой кислоты может быть рассмотрено в соответствии с действующими рекомендациями по лечению.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Перед применением проконсультируйтесь с лечащим врачом.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Краткая характеристика профиля безопасности*

Наиболее серьезные нежелательные реакции при применении метотрексата включают угнетение костного мозга, легочную токсичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, тромбоэмболические явления, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Наиболее распространенными (очень часто) наблюдаемыми нежелательными реакциями при введении метотрексата являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, например, стоматит, диспепсия, боли в животе, тошнота, потеря аппетита, и отклонения функциональных проб печени, в частности, увеличение показателей АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы. Другие распространенные (часто) нежелательные реакции включают лейкопению, анемию, тромбопению, головную боль, усталость, сонливость, пневмонию, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией, язвы в полости рта, диарею, экзантему, эритему и зуд.

Наиболее значимыми нежелательными эффектами являются подавление системы кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Другие побочные эффекты, которые могут возникнуть:

*Очень часто*

* отклонение показателей функции печени (повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина)
* стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в животе

*Часто*

* лейкопения, анемия, тромбоцитопения
* головная боль, утомляемость, сонливость
* пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмония часто с сопутствующей эозинофилией. Симптомы потенциально тяжелой интерстициальной пневмонии: сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка.
* язвы в полости рта, диарея
* экзантема, эритема, кожный зуд

*Нечасто*

* фарингит
* панцитопения
* дебют сахарного диабета
* депрессия, спутанность сознания
* головокружение
* цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, снижение сывороточного альбумина
* язвы и кровотечение в желудочно-кишечном тракте, энтерит, рвота, панкреатит
* воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания
* фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узлов, васкулит, опоясывющий лишай, кожные язвы, герпетиформные высыпания на коже, крапивница
* воспаление и изъязвление влагалища
* артралгия, миалгия, остеопороз

*Редко*

* инфекция (включая реактивацию неактивной хронической инфекции), сепсис, конъюнктивит
* аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия
* изменение настроения
* расстройства зрения
* перикардит, перикардиальный выпот, тампонада сердца
* гипотензия, тромбоэмболические явления
* острый гепатит
* легочный фиброз, легочный пневмоцистоз, одышка и бронхиальная астма, плевральный выпот
* гингивит
* почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса
* повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит
* лихорадка, ухудшение заживления ран
* компрессионный перелом

*Очень редко*

* лимфома
* агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, лимфопролиферативные нарушения
* боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич
* местное повреждение (образование стерильного абсцесса, липодистрофия) места инъекции при внутримышечном или подкожном введении.
* нарушение зрения, ретинопатия
* печеночная недостаточность
* гематемезис, мелена, токсический мегаколон
* синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиоэктазии
* потеря либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла, вагинальные выделения

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

* энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия
* носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение
* отшелушивание кожи / отшелушивающий дерматит
* эозинофилия
* протеинурия
* астения, некроз места инъекции, отек
* остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным нарушениям)

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

1 мл препарата содержит

*активное вещество –* метотрексат1 50 мг

*вспомогательные вещества:* натрия гидроксид2, натрия хлорид, вода для

инъекций3

1 Количество указано из расчета 100% вещества, корректировку следует проводить с учетом фактического содержания вещества

2 Используют 10% раствор в воде для инъекций для солюбилизации метотрексата и регулирования значения pH (от 7.0 до 9.0)

3 Масса препарата на мл раствора = 1.02 г/мл при температуре 25 °C

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Прозрачный раствор от желтого до коричневого цвета, практически без видимых частиц.

**Форма выпуска и упаковка**

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) и 0.60 мл (30 мг) препарата помещают в предварительно заполненный шприц вместимостью 1 мл, состоящий из цилиндра из бесцветного боросиликатного нейтрального стекла (тип I) с фиксированной иглой, резинового плунжера и защитного колпачка для иглы. На шприц наклеивают бумажную самоклеящуюся этикетку.

По 1 предварительно заполненному шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и бумаги или фольги алюминиевой.

По 1 или 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

На коробку с 4 контурными упаковками наклеивают прозрачный стикер для контроля первого вскрытия.

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Onko Ilac San. Ve Tic. A.S.

Gebze, Organize Sanayi Bolgesi, 1700 Sokak, NO: l 703, Gebze/-Kocaeli, Турциятелефон/факс: +90 850 250 66 56

электронная почта: [info@onkokocsel.com](mailto:info@onkokocsel.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

7 Tasmowa st., Warsaw, 02-677, Польша

телефон/факс: +48 22 577 28 00

электронная почта: [ra\_query@accord-healthcare.com](mailto:ra_query@accord-healthcare.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Saa Pharma»,

050010, г. Алматы, пр. Достык, 38, оф. № 705, Бизнес-центр KDC

Тел.: +7 (727) 345 10 12

Электронная почта: [info@saapharma.kz](mailto:info@saapharma.kz)