Инструкция по применению
Метортрит раствор для инъекций шприц 10 мг/мл 1 мл

Характеристики



Форма выпуска: Раствор для инъекций
Страна: Румыния
Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Метотрексат
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 10 мг/мл

Описание

Прозрачный желтого цвета раствор.

Действующее вещество

Метотрексат

Состав

На 1 мл препарата:активный компонент: метотрексат динатрия 10,97 мг в пересчете на метотрексат 10,00 мг,вспомогательные компоненты: натрия хлорид - 7,00 мг, 2 М раствор натрия гидроксида - 1,76 мг (22 мкл), 1 М раствор натрия гидроксида - до pH = 8,5 ± 0,1, вода для инъекций - до 1,00 мл.

Форма выпуска

Раствор для инъекций

Фармакокинетика

Всасывание и распределениеПри в/м введении Cmax метотрексата в плазме крови достигается в течение 30-60 мин. Для пациентов с лейкемией характерна широкая межиндивидуальная вариабельность в пределах от 1 до 3 ч.Относительная биодоступность у пациентов с ревматоидным артритом сопоставима при внутримышечном и подкожном введении одинаковой дозы препарата. Системная абсорбция метотрексата после введения под кожу живота и бедра одинакова.После в /в введения первичное распределение составляет 0.18 л/кг (18% от массы тела). Распределение дозы насыщения - около 0.4-0.8 л/кг (40%- 80% от массы тела). Связывание с белками плазмы - около 50% преимущественно с альбуминами. Возможно конкурентное вытеснение при одновременном применении с сульфаниламидами салицилатами тетрациклинами хлорамфениколом фенитоином. При приеме в терапевтических дозах метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер.МетаболизмМетотрексат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Небольшое количество полиглютамат метотрексата может оставаться в тканях в течение длительного периода времени. Сохранение и пролонгирование действия активных метаболитов препарата различаются в зависимости от типа клеток тканей и опухолей.Примерно 10% введенного метотрексата метаболизируется в печени. Основной метаболит - 7-гидроксиметотрексат.ВыведениеСредние значения T1 /2 при применении метотрексата в дозе менее 30 мг/м2 составляют 6-7 ч. У пациентов получающих высокие дозы метотрексата T1/2 составляет от 8 до 17 ч.От 80 до 90% полученной дозы выводится в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч. Примерно 5-20% метотрексата и 1 -5% 7-гидрометотрексата выводится с желчью с последующей реабсорбцией в кишечнике.Фармакокинетика в особых клинических случаяхПри хронической почечной недостаточности обе фазы выведения препарата могут быть значительно удлинены.Нарушение функции почек выраженный асцит или плевральный выпот а также одновременное применение препаратов таких как слабые органические кислоты которые также подвергаются канальцевой секреции могут значительно увеличить концентрацию метотрексата в сыворотке крови. В соответствии с распределением происходит кумуляция метотрексата в печени почках и селезенке в виде полиглутаматов и может задерживаться в указанных органах в течение нескольких недель или месяцев.

Показания

Ревматоидный артрит у взрослых,полиартритная форма ювенильного идиопатического артрита в случае недостаточного терапевтического ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП),тяжелая форма псориаза у взрослых пациентов особенно в виде бляшек в случае неэффективности стандартной терапии включая фототерапию PUVA-терапию и применение ретиноидов,тяжелая форма псориатического артрита у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы

Препарат Меторгриг назначают подкожно внутримышечно или внутривенно. Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для подкожного введения препарата Метортрит. Для введения препарата внутримышечно или внутривенно необходимо использовать иглы подходящие для этих путей введения.ДозыМетортрит может назначаться только врачами которые знакомы сразличными свойствами препарата и его способом действия. Метортрит вводится в виде инъекций один раз в неделю. Нужно ясно объяснить пациенту что для лечения ревматических заболеваний препарат Метортрит должен применяться только один раз в неделю.Неправильное применение метотрексата может привести к развитию нежелательных явлений в том числе с летальным исходом.Взрослые пациенты с ревматоидным артритом:Рекомендуется парентеральное введение пробной дозы метотрексата за одну неделю до начала терапии для обнаружения идиосинкразических побочных реакций.Начальная рекомендуемая доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю вводимая либо подкожно либо внутримышечно или внутривенно. В зависимости от индивидуального проявления заболевания и от переносимости терапии пациентом начальная доза может быть постепенно увеличена на 25 мг в неделю. Не следует превышать дозу в 25 мг в неделю. Дозы превышающие 20 мг в неделю могут быть связаны со значительным увеличением токсичности в особенности с супрессией костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического результата дозу следует постепенно снижать до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.Дети и подростки с полиартритной формой ювенильного идиопатического артрита (ЮМА):Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м2 поверхности тела (ППТ)/неделю. При недостаточной эффективности лечения недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м2 поверхности тела/неделю.В случае увеличения дозы рекомендуется увеличение частоты мониторинга лечения.В связи с ограниченными данными относительно внутривенного применения у детей и подростков парентеральное применение ограничивается подкожным и

внутримышечным введением.Пациенты с ЮИА должны всегда обращаться в специализированные отделения имеющие опыт лечения детей/подростков. Применение у детей в возрасте Взрослые пациенты с тяжелыми формами псориаза или псориатического артрита:Рекомендуется парентеральное введение пробной дозы в 5 - 10 мг за одну неделю до начала терапии для обнаружения идиосинкразических побочных реакций.Начальная рекомендуемая доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю введенная либо подкожно либо внутримышечно или внутривенно. Доза должна быть постепенно увеличена по мере необходимости но не следует превышать максимальную недельную дозу в 30 мг метотрексата. Ответ на лечение обычно наступает спустя 2-6 недель. После достижения желаемого терапевтического результата дозу следует постепенно снижать до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.Пациенты с почечной недостаточностью:Метортрит должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.Дозы должны быть скорректированы следующим образом:Клиренс//Доза препаратакреатинина//(% от обычной(мл/мин)//дозы)>50//100%20-50//50%Пациенты с печеночной недостаточностью:В случае крайней необходимости метотрексат следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени в активной форме или в анамнезе в особенности связанными со злоупотреблением алкоголем. Метотрексат противопоказан если концентрация билирубина превышает 5 мг/дл (855 мкмоль/л).Пожилые пациентыНужно рассматривать возможность снижения доз у пожилых пациентов в связи с возрастным снижением функции печени и почек и снижением запасов фолатов.Пациенты у которых есть дополнительный объем распределения (плевральный выпот асцит)Поскольку период полувыведения Метортрита может быть продлен в 4 раза по сравнению с нормальным значением пациентам у которых есть дополнительный объем распределения может понадобиться снижение дозы или в некоторых случаях прекращение применения метотрексата. Способ применения и продолжительность:Метортрит раствор для инъекций можно вводить подкожно внутримышечно или внутривенно.У взрослых внутривенное применение должно осуществляться болюсно.Лечение ревматоидного полиартрита ювенильного идиопатического артрита тяжелого псориаза и псориатического артрита препаратом Метортрит обычно осуществляется в течение длительного периода времени.Общая продолжительность лечения определяется врачом.Преднаполненный шприц с препаратом Метортрит предназначен только для однократного применения. Неиспользованный препарат должен быть утилизирован.Необходимо визуально проверить раствор для инъекций передиспользованием. Следует использовать только прозрачный раствор практически без частиц.По решению врача препарат может применяться больными самостоятельно. В этом случае больной перед применением препарата должен быть обучен медицинским персоналом технике выполнения подкожных инъекций. Первое самостоятельное применение препарата больным

обязательно должно проводиться в присутствии врача.Методика введения препарата. При инъекции препарата Метортрит необходимо выполнять стандартные требования по гигиене и асептике прежде всего необходимо тщательно вымыть руки.1. Убедитесь что в упаковке находится нужная Вам дозировка. Проверьте срок годности препарата указанный на упаковке. Откройте картонную коробку достаньте из нее блистер с предварительно наполненным шприцом и упаковку с иглой.2. Откройте блистер содержащий шприц с препаратом удерживая пластиковую часть блистера одной рукой и отделяя покрытие другой. Снимите резиновый колпачок со шприца не трогая открывшуюся внутреннюю часть. Положите шприц с препаратом на блистер. На фланец корпуса шприца прикреплена специальная полимерная цветная насадка повышающая удобство удерживания шприца пальцами и облегчающая проведение инъекции. Не следует снимать эту насадку со шприца.3. Откройте упаковку с иглой. Не снимая пластиковый защитный колпачок присоедините иглу к шприцу и закрепите поворотным движением.4. Выберите для инъекции такое место где Вы можете захватить складку кожи в 2-3 см:на животе на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребраили на бедре на ширину ладони ниже паховой складки и выше коленаесли Вам кто-нибудь поможет то инъекцию возможно сделать в предплечье.Не следует вводить препарат в место где имеется болезненность уплотнение покраснение нарушение кожного покрова или гематома.Рекомендуется избегать инъекций в кожу с видимой на поверхности сеткой мелких кровеносных сосудов во избежание образования гематомы. Рекомендуется чередовать стороны инъекций (справа и слева) а также выбирать различные места на животе или на бедрах каждую неделю.5. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном смоченным дезинфицирующим средством.6. Осторожно снимите защитный колпачок с иглы. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы. Сформируйте складку кожи большим и указательным пальцем. Полностью введите иглу под кожу под углом в 90°. Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа но не стоя.7. Введите весь объем препарата из шприца медленно и равномерно сохраняя складку кожи между пальцами. Когда весь препарат будет введен извлеките иглу под тем же углом что и при введении.8. Приложите к месту инъекции стерильную марлевую повязку или стерильный тампон. Не трите при этом место инъекции так как это может вызвать раздражение. Если это необходимо наложите лейкопластырь. Если в месте инъекции кожа становится желтой не волнуйтесь в течение 1-2 дней препарат абсорбируется и цвет кожи станет нормальным. Это может происходить вследствие неправильного выполнения подкожной инъекции или недостаточной длины иглы.9. Поместите использованный шприц и снятый ранее защитный колпачок в контейнер для отходов сделанный из пластика или стекла с крышкой.Утилизируйте использованные материалы

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метотрексату и/или к любому другому компоненту препарата,выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина выраженная печеночная недостаточность,злоупотребление алкоголем,нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности гипоплазия костного мозга лейкопения тромбоцитопения или клинически значимая анемия),иммунодефицит, тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция,сопутствующая вакцинация живыми вакцинами,язвы ротовой полости язвы ЖКТ в активной фазе,одновременное применение метотрексата в дозе ⩾ 15 мг /нед. с ацетилсалициловой кислотой,беременность,период грудного вскармливания.

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьМетотрексат противопоказан во время беременности.Прием метотрексата в период беременности может вызывать серьезные пороки развития плода (увеличение частоты пороков развития черепа сердечно-сосудистой системы и конечностей в 14 раз).Если во время лечения метотрексатом наступила беременность необходимо проконсультироваться со специалистами относительно риска неблагоприятного воздействия метотрексата на плод.ФертильностьПациенты репродуктивного возраста (женщины и мужчины) должны пользоваться эффективными средствами контрацепции во время и по меньшей мере в течение 6 месяцев после окончания лечения препаратом Метортрит.Кормление грудьюМетотрексат проникает в грудное молоко в концентрациях опасных для младенца. Поэтому в период лечения метотрексатом грудное вскармливание необходимо прекратить.

Побочные действия

В соответствии с классификацией ВОЗ нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (⩾ 1/10) часто (от ⩾1/100 до Нарушения со стороны сердечнососудистой системы.Нечасто: васкулит (в качестве острых токсических симптомов).Редко: перикардит перикардиальный выпот тампонада сердца снижение артериального давления тромбоэмболические осложнения (в том числе тромбоз сосудов головного мозга и артериальный тромбоз тромбофлебит тромбоз глубоких вен тромбоз ретинальных вен тромбоэмболия легочной артерии).Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:Часто: лейкопения тромбоцитопения анемия.Нечасто: панцитопения агранулоцитоз гематопоэтические расстройства.Редко: мегалобластная анемия.Очень редко: тяжелое угнетение функции костного мозга апластическая анемия увеличение лимфатических узлов лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые) эозинофилия

нейтропения.Первыми признаками этих осложнений которые являются опасными для жизни являются лихорадка боль в горле язвы в полости рта гриппоподобные симптомы носовое кровотечение и кровоизлияния в кожу. Применение метотрексата должно быть немедленно прекращено если количество клеток крови значительно снижается.Нарушения со стороны иммунной системы:Нечасто: аллергические реакции анафилактический шок иммуносупрессия.Инфекционные и паразитарные заболевания: Очень редко: сепсис оппортунистические инфекции (в некоторых случаях могут быть с летальным исходом) инфекции вызванные Cytomegalovirus.Частота неизвестна: сообщалось о случаях нокардиоза гистоплазмоза и криптококковых грибковых инфекций диссеминированной форме простого герпеса.Нарушения со стороны нервной системы:Часто: головная боль повышенная утомляемость сонливость.Нечасто: депрессия спутанность сознания головокружение судороги.Редко: изменение настроения.Очень редко: боль мышечная слабость или парестезия в конечностях нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус) острый асептический менингит с менингизмом (паралич рвота) бессонница.Частота неизвестна: звон в ушах. Нарушения со стороны органа зрения:Редко: тяжелые нарушения зрения.Очень редко: конъюнктивит ретинопатия.Доброкачественные злокачественные и неуточненные новообразования:Нечасто: отдельные случаи возникновения лимфом которыерегрессируют при прекращении лечения метотрексатом. В недавнем клиническом исследовании не было установлено что терапия метотрексатом увеличивает частоту случаев лимфом.Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения:Часто: легочные осложнения вследствие интерстициального пневмонита / альвеолита в том числе фатального (независимо от дозы и длительности лечения метотрексатом). Типичные симптомы: недомогание сухой непродуктивный кашель одышка. прогрессирующая до одышки в покое боль в груди лихорадка.Если подозреваются такие осложнения применение метотрексата прекращается немедленно и исключаются инфекции (в том числе пневмония).Нечасто: фиброз легких.Редко: фарингит апноэ бронхиальная астма одышка и аномальные результаты инструментальных исследований функции легких.Очень редко: пневмония вызванная Pneumocystis carinii и другие инфекции легких затрудненное дыхание хроническое обструктивное заболевание легких плевральный выпот.Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:Очень часто: снижение аппетита тошнота и рвота (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата) боль в животе воспаление и язвы в слизистой оболочке полости рта и горла стоматит диспепсия.Часто: диарея (особенно в первые 24 -48 часов после применения метотрексата).Нечасто: язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта.Редко: энтерит мелена гингивит синдром мальабсорбции.Очень редко: рвота с кровью токсический мегаколон.Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: Очень часто: повышение активности "печеночных" ферментов (АЛТ АСТ) повышение

активности щелочной фосфатазы повышение концентрации билирубина.Нечасто: стеатоз печени фиброз печени цирроз печени (может появиться даже в случае регулярного выявления при мониторинге нормальных значений "печеночных" трансаминаз).Редко: острый гепатит и гепатотоксичность.Очень редко: реактивация хронического гепатита острая дистрофия печени печеночная недостаточность. Наиболее часто отмечается гепатит вызванный вирусом простого герпеса и сопровождающийся печеночной недостаточностью.Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:Часто: экзантема эритема кожный зуд.Нечасто: крапивница фотосенсибилизация повышенная пигментация кожи выпадение волос аномальное заживление ран увеличение ревматических узлов опоясывающий лишай болезненные изъявления псориатических бляшек (может возникнуть обострение бляшечного псориаза при терапии УФ излучением и одновременном применении метотрексата) тяжелые токсические реакции васкулит аллергический васкулит герпетиформные высыпания на коже синдром Стивенса-Джонсона токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).Редко: изменения пигментации ногтей онихолизис петехии экхимозы мультиформная эритема эритематозная кожная сыпь.Очень редко: острая паронихия фурункулез телеангиэктазии гидраденит.Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:Нечасто: артралгия миалгия остеопороз. Редко: стрессовые переломы остеонекроз.Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:Нечасто: воспаление и изъязвление мочевого пузыря (возможно сгематурией) дизурия (расстройство мочеиспускания).Редко: почечная недостаточность олигурия анурия азотемия.Очень редко: протеинурия.Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:Нечасто: вагинит (воспаление влагалища)Редко: олигоспермия нарушения менструального цикла.Очень редко: снижение либидо импотенция вагинальные выделения бесплодие гинекомастия. Частота неизвестна: нарушение оогенеза и сперматогенеза тератогенное действие. Нарушения со стороны эндокринной системы:Частота неизвестна: сахарный диабет метаболические нарушения.Общие расстройства и нарушения в месте введения: Нечасто: при внутримышечном введении метотрексата - жжение или повреждение тканей (образование стерильных абсцессов разрушение жировых отложений) в месте инъекции.Очень редко: лихорадка. Обычно при подкожном введении метотрексат хорошо переносится до сегодняшнего дня были отмечены только легкие местные реакции уменьшившиеся во время лечения.Лабораторные и инструментальные данные:Нечасто: Снижение концентрации сывороточного альбумина гипогаммаглобулинемия. Частота и тяжесть побочных реакций зависят от дозы и частоты применения. Поскольку тяжелые побочные реакции могут возникнуть и при низких дозах крайне важно чтобы пациенты проходили врачебное обследование регулярно и с короткими интервалами времени.

Передозировка

Симптомы: наиболее часто наблюдаются симптомы связанные с угнетением системы кроветворения.Лечение: специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.При случайной передозировке не позже чем через час после введения метотрексата вводят кальция фолинат (в/в или в/м) в дозе равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10-7 ммоль/л.При значительной передозировке может потребоваться регидратация организма и ощелачивание мочи (pH более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых ("high-flux") диализаторов.

Взаимодействие с другими препаратами

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления алкоголя и сопутствующего приема других гепатотоксичиых препаратов.При комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом возрастает частота развития панцитопении и гепатотоксичиых эффектов.Антибиотики для перорального применения (тетрациклины хлорамфеникол и неабсорбируемые антибиотики широкого спектра действия) могут снижать всасывание метотрексата в ЖКТ и вмешиваться в энтерогепатическую циркуляцию вследствие ингибирования микрофлоры кишечника или угнетения бактериального метаболизма.Пенициллины ципрофлоксации. цефалотин гликопептиды могут снижать почечный клиренс метотрексата вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и ЖКТ.Пробенецид слабые органические кислоты (например "петлевые"диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять элиминацию метотрексата вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться гематологическая токсичность.Риск токсических эффектов метотрексата повышается в случае комбинированного применения с НПВП или салицилатами (возможно снижение выведения метотрексата почечными канальцами следует соблюдать осторожность при сочетании нестероидных противовоспалительных препаратов с метотрексатом).При сопутствующей терапии препаратами которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например сульфаниламидами. триметопримом/сульфаметоксазолом хлорамфеииколом пириметамиием) следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических

нарушений.При сопутствующей терапии препаратами вызывающими дефицит фолатов (например триметопримом/сулъфаметоксазолом) токсическое действие метотрексата может усиливаться.Одновременное применение непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов (холестирамии) усиливает токсичность метотрексата. При комбинированном применении противоревматических препаратов (например соли золота пеницилламины гидроксихлорохины азатиоприны циклоспоримы) и метотрексата токсическое действие последнего не усиливается. В случае одновременного применения сульфасалазина и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.При совместном применении метотрексата и ингибиторов протонной помпы (например омепразола или пантопразола) почечная элиминация метотрексата может задерживаться а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексата что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора.В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления напитков содержащих кофеин и теофиллин (кофе сладкие напитки содержащие кофеин черный чай). Метотрексат снижает клиренс теофиллина. Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и флуклоксациллином и антиконвульсантами (снижается концентрация метотрексата в крови) 5-фторурацилом (увеличивается период полувыведения 5-фторурацила).В случае совместного применения с другими цитостатиками клиренс метотрексата может снижаться.Одновременное применение витаминных препаратов или препаратов железа для перорального применения содержащих фолиевую кислоту может ослабить ответ на терапию и уменьшать токсическое влияние метотрексата на костный мозг.При смешивании растворов метотрексата с хлорпромазина гидрохлоридом дроперидолом идарубицином метоклопрамида гидрохлоридом гепарином преднизолона натрия фосфатом и прометазина гидрохлоридом возможно выпадение осадка или помутнение раствора.Применение препаратов с дополнительным гематотоксическим эффектом (например метамизол) увеличивает вероятность серьезных гематотоксических эффектов метотрексата.Вследствие конкурентного связывания с сывороточным альбумином при одновременном применении метотрексата с салицилатами феиилбутазоном фенитоином барбитуратами транквилизаторами оральными контрацептивами тетрацикл ином и производными амидопирина сульфонамидами и п-аминобензоинои кислотой токсичность метотрексата может быть увеличена.У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом получавших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение) был выявлен рак кожи.Следует соблюдать осторожность при одновременном введении эритроцитарной массы и метотрексата.Сочетание с радиотерапией может увеличивать риск некроза мягких тканей. Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При

одновременном введении с живой вакциной могут развиться тяжелые антигенные реакции.L-аспарагиназа является антагонистом метотрексата.Проведение анестезии с использованием динитрогена оксида может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрсссии и стоматита. Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.Фармацевтическая несовместимостьНе следует смешивать Метортрит с другими лекарственными средствами и растворителями.

Особые указания

При выявлении у пациента значимого количества жидкости в плевральных полостях или асцита следует эвакуировать жидкость путем дренирования перед началом терапии метотрексатом либо отказаться от применения метотрексата.Появление симптомов токсического поражения пищеварительной системы наиболее ранними из которых являются стоматит и диарея требует временного прекращения терапии метотрексатом в виду высокого риска развития геморрагического энтерита и перфорации кишечника с летальным исходом в случае продолжения терапии. В процессе лечения метотрексатомпациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. Учитывая риск тяжелых или даже фатальных токсических реакций пациенты должны быть подробно проинформированы о возможных осложнениях и рекомендуемых мерах предосторожности.Перед началом лечения метотрексатом или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов оценивать активность "печеночных" ферментов концентрацию билирубина альбумина сыворотки а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки и функциональные почечные тесты. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и гепатита.В процессе лечения метотрексатом (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже чем каждые 3 месяца в дальнейшем а при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:1. Обследование ротовой полости и горла для выявления изменений слизистых оболочек.2. Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение системы кроветворения. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение метотрексатом немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах свидетельствующих о развитии инфекции. При

сопутствующей терапии гематотоксичными препаратами (например лефлуномидом) необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Во время длительного лечения метотрексатом при необходимости целесообразно проведение биопсии костного мозга.3. Функциональные "печеночные" пробы.Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления любых отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. Обычно показатели нормализуются в течение двух недель после чего лечение может быть возобновлено по решению врача.У 13 - 20% пациентов было замечено кратковременное увеличение в 2 - 3 раза активности "печеночных" ферментов. Стойкое увеличение активности "печеночных" ферментов и/или снижение концентрации сывороточного альбумина могут быть показателями тяжелой гепатотоксичности. Энзимная диагностика не во всех случаях обеспечивает адекватное прогнозирование развития гепатотоксичности обнаруживаемой морфологически даже в случае нормальных значений активности "печеночных" ферментов гистопатологически может быть выявлен фиброз печени или намного реже цирроз печени.При применении метотрексата по ревматологическим показаниям нет оснований для проведения биопсии печени с целью мониторинга гепатотоксического действия препарата.При лечении больных псориазом необходимо оценивать целесообразность проведения биопсии печени до или в процессе лечения метотрексатом исходя из современных научных рекомендаций. В том случае если с помощью биохимических показателей функции печени или определения концентрации пропептида коллагена III типа не обнаруживаются признаки гепатотоксичности могут понадобиться дополнительные исследования. При такой оценке следует дифференцировать пациентов без факторов риска и пациентов группы риска (например ранее злоупотреблявших алкоголем со стойкой повышенной активностью "печеночных" ферментов заболеваниями печени в анамнезе наследственными заболеваниями печени в семейном анамнезе больных сахарным диабетом тучных пациентов а также ранее принимавших гепатотоксичные препараты или контактировавших с гепатотоксичными химическими веществами и получавших длительное лечение метотрексатом в суммарных дозах в 15 г или более). В случае стойкого повышения активности "печеночных" ферментов необходимо снижать дозы или прекращать лечение метотрексатом.Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень в период лечения препаратом не следует без явной необходимости назначать другие гепатотоксичные препараты.Также следует избегать или сильно снизить потребление алкоголя. Особенно внимательно контролировать активность "печеночных" ферментов следует у пациентов получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности лефлуномидом). Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с

инсулинозависимым сахарным диабетом так как описаны случаи развития цирроза печени при предшествующем периодическом повышении активности "печеночных" ферментов.4. Функциональные почечные пробы и исследование мочи.При увеличении концентрации сывороточного креатинина дозу метотрекстата следует уменьшить. При концентрации креатинина. превышающей 2 мг/дл применение метотрексата противопоказано.Поскольку метотрексат экскретируется преимущественно почками у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в крови следствием чего могут быть тяжелые побочные реакции. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов у которых возможны нарушения функции почек (например пожилых пациентов). Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами снижающими экскрецию метотрексата оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности НПВП) или на систему кроветворения. При наличии факторов риска таких как почечная недостаточность. одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов не рекомендуется. Дегидратация также может потенцировать токсическое действие метотрексата.5. Исследование функции дыхательнойсистемы. Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и при необходимости назначать исследование функции легких.Легочные заболевания требуют быстрой диагностики и отмены метотрексата. Появление в период лечения метотрексатом соответствующей симптоматики (особенно сухого непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В таких случаях метотрексат отменяют и тщательно обследуют пациента. Хотя клиническая картина может варьировать у типичного пациента с легочным заболеванием вызванным применением метотрексата наблюдается повышение температуры тела кашель с одышкой гипоксемия а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При дифференциальной диагностике следует исключать инфекционные заболевания. Поражение легких может наблюдаться при лечении метотрексатом в любых дозах.Во время лечения метотрексатом возможно развитие оппортунистических инфекций включая пневмонию вызванную Pneumocystis carinii которая может быть фатальной. Если у пациента проявляются симптомы поражения легких следует исключить пневмонию вызванную Pneumocystis carinii.Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с легочной недостаточностью.6. Поскольку метотрексат оказывает воздействие на иммунную систему он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными хроническими инфекциями (такими как опоясывающий лишай туберкулез гепатит В или С) ввиду их возможной активации. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.Рекомендуется прерывать лечение метотрексатом за одну неделю

до хирургических вмешательств и возобновлять через одну или две недели после операции.При повышении температуры тела (более 38°С) элиминация метотрексата значительно замедляется.Метотрексат может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Злокачественные лимфомы могут развиваться и у пациентов получающих метотрексат в низких дозах. В таких случаях препарат отменяют. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается назначают терапию цитотоксическими препаратами.До начала лечения Метортритом необходимо исключить беременность. Метотрексат обладает эмбриотоксическим действием способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия метотрексатом сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии метотрексатом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии метотрексатом и на протяжении 6 месяцев после ее завершения пациентам рекомендуется использовать меры контрацепции.Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста а также их партнеров о возможном влиянии метотрексата на репродуктивность и развитие плода.При терапии высокими дозами возможно выпадение осадкаметотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения pH 6.5-7.0 посредством перорального или внутривенного введения натрия бикарбоната (5 таб. по 625 мг каждые 3 ч) или ацетазоламида (500 мг перорально 4 раза/сут).Метотрексат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном инфузионном мешке или флаконе.При манипуляциях с раствором метотрексата необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом.Следует принимать меры для предотвращения попадания раствораметотрексата на кожу и слизистые оболочки. Если препарат все же попал на кожу или слизистые оболочки пораженный участок немедленно промывают большим количеством воды.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Во время лечения Метортритом следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами поскольку возможно возникновение побочных эффектов со стороны нервной системы (усталость и головокружение).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.Хранить в недоступном для детей месте!Не замораживать!