

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «21» 06 2021 г.
№ N040060, N040061, N040059,
N040058, N040057, N040056,
N040055, N040054, N040052,
N040051

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Методжект, раствор для инъекций 50 мг/мл, 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,20 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,30 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,40 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,50 мл, 27,5 мг/0,55 мл, 30 мг/0,60 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Метотрексат

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл препарата содержит

активное вещество – метотрексат 50 мг в виде динатрия метотрексата 54.84 мг,
вспомогательные вещества: 5% раствор натрия гидроксида, 0.1 М, натрия хлорид
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Прозрачный желто-коричневый раствор

Раствор для инъекций

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов
- полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным идиопатическим артритом в активной форме при недостаточной эффективности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)
- тяжелые, не поддающиеся лечению, инвалидизирующие формы псориаза, резистентные к другой терапии (в т.ч. к фототерапии, PUVA, ретиноидам) тяжелые формы псориатического артрита у взрослых
- болезнь Крона от легкой до умеренной степени тяжести в качестве монотерапии или в комбинации с кортикостероидами у взрослых пациентов, рефракторных к тиопуринам или с их непереносимостью.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Важное предупреждение!

При лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза и псориатического артрита, а также болезни Крона Методжект (метотрексат) следует

Spс (KZ Russian) Metoject 50 mg/ml solution for injection_Pen

National version: 21.06.2021

использовать только один раз в неделю. Ошибки в дозировке при применении Методжект (метотрексат) могут привести к серьезным побочным реакциям, включая смерть.

Пожалуйста, внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Назначать шприц-ручку Методжект могут только врачи, хорошо знакомые с различными характеристиками лекарственного средства и механизмом его действия. Пациентов следует обучить правильной технике выполнения инъекций. Первая инъекция с помощью шприц-ручки Методжект должна быть выполнена под непосредственным наблюдением врача. Препарат Методжект вводится **один раз в неделю**.

Пациентов следует четко проинформировать об особом режиме применения препарата Методжект, который вводят **только один раз в неделю**. Рекомендуется определить подходящий фиксированный день недели для выполнения инъекции.

Выведение метотрексата снижается у пациентов с третьим пространством распределения (асцит, плевральный выпот). Таким пациентам требуется особенно тщательный контроль на предмет токсичности и снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение приема метотрексата (см. разделы 5.2 и 4.4).

Дозирование

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг **один раз в неделю** подкожно. В зависимости от индивидуальной активности заболевания и переносимости Методжекта пациентом, начальная доза может быть постепенно увеличена на 2,5 мг в неделю. Недельная доза, в целом, не должна превышать 25 мг. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут вызывать значительное увеличение токсичности, в частности, супрессию костного мозга. Ответ на терапию можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживающая доза должна быть постепенно снижена до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Детский и подростковый период

Дети до 16 лет с полиартритной формой ювенильного идиопатического артрита

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м² площади поверхности тела (п.п.т.) **один раз в неделю**. В случаях устойчивости к терапии недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² площади поверхности тела **один раз в неделю**. Однако при увеличении дозы необходимо проводить более частый мониторинг.

Из-за ограниченности данных о внутривенном применении у детей и подростков, препарат следует применять подкожно.

Пациенты с ЮИА должны постоянно находиться под наблюдением ревматолога, специализирующегося в области терапии детей и подростков.

Не рекомендуется применение у детей младше 3 лет ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности в данной возрастной группе (см. раздел 4.4).

Пациенты с тяжелыми формами псориаза и псориатическим артритом

Рекомендуемую тест-дозу 5-10 мг следует вводить за одну неделю до начала терапии с целью выявления идиосинкразических нежелательных реакций. Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **один раз в неделю** подкожно. Дозу следует повышать постепенно, но недельная доза метотрексата, в целом, не должна превышать 25 мг. Недельная доза выше 20 мг может вызвать значительное увеличение токсичности, в частности супрессию костного мозга. Ответ на терапию можно ожидать примерно через 2-6 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживающая доза метотрексата должна быть постепенно снижена до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Максимальная недельная доза

Доза может быть, при необходимости, 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.

Дозировка у пациентов с болезнью Крона

• Индукционная терапия: 25 мг в неделю подкожно.

Ответ на лечение можно ожидать примерно через 8–12 недель.

• Поддерживающая терапия: 15 мг / неделю подкожно.

У педиатрической популяции нет достаточного опыта, чтобы *рекомендовать Методжект для лечения болезни Крона у этой популяции.*

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Шприц-ручку Методжект следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек. Дозу следует корректировать следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
≥60	100%
30–59	50%
<30	Методжект применять нельзя

Пациенты с нарушением функции печени

Метотрексат следует применять с особой осторожностью у пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно связанными с употреблением алкоголя. Метотрексат противопоказан, если уровень билирубина >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Полный список противопоказаний см. в разделе 4.3.

Пожилые пациенты

Следует рассмотреть снижение дозы у пациентов пожилого возраста в связи со сниженной функцией печени и почек, а также из-за снижения запаса фолатов, которое происходит с возрастом.

Пациенты с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (асцит, плевральный выпот)

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 препарата (см. разделы 5.2. и 4.4).

Способ применения

Одна шприц-ручка предназначена только для однократного применения.

Методжект раствор для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке **можно вводить только подкожно.**

Общая продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

Пожалуйста, обратите внимание, что должно быть использовано все содержимое шприц-ручки.

Примечание

При переходе с приема внутрь на подкожное введение метотрексата может потребоваться уменьшение дозы в связи с различиями в биодоступности метотрексата при различных путях введения.

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

Инструкция для подкожного введения

Наиболее подходящими участками для инъекций являются:

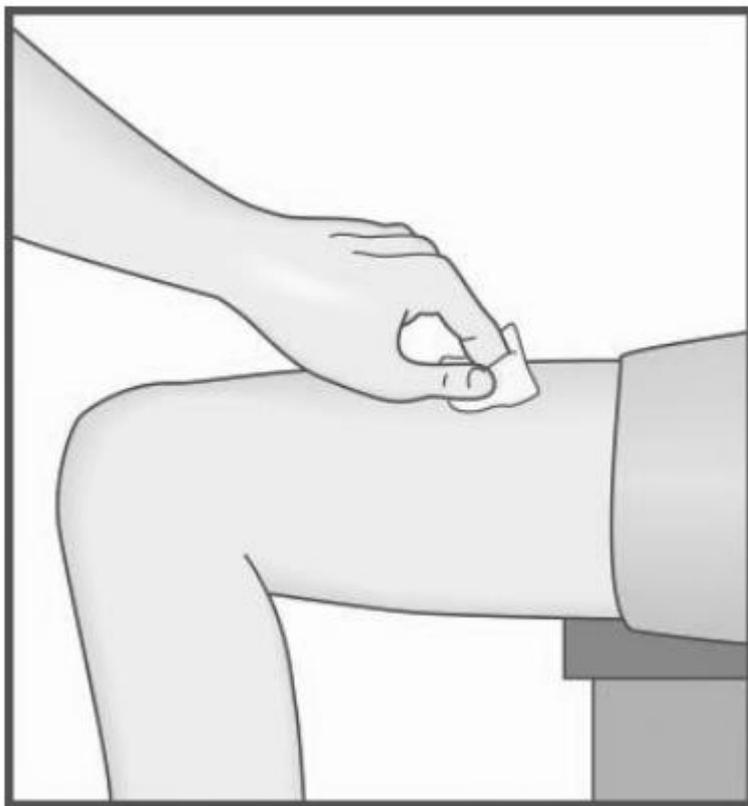
- верхняя часть бедра

Spc (KZ Russian) Metoject 50 mg/ml solution for injection_Pen

National version: 21.06.2021

- живот, за исключением области вокруг пупка.

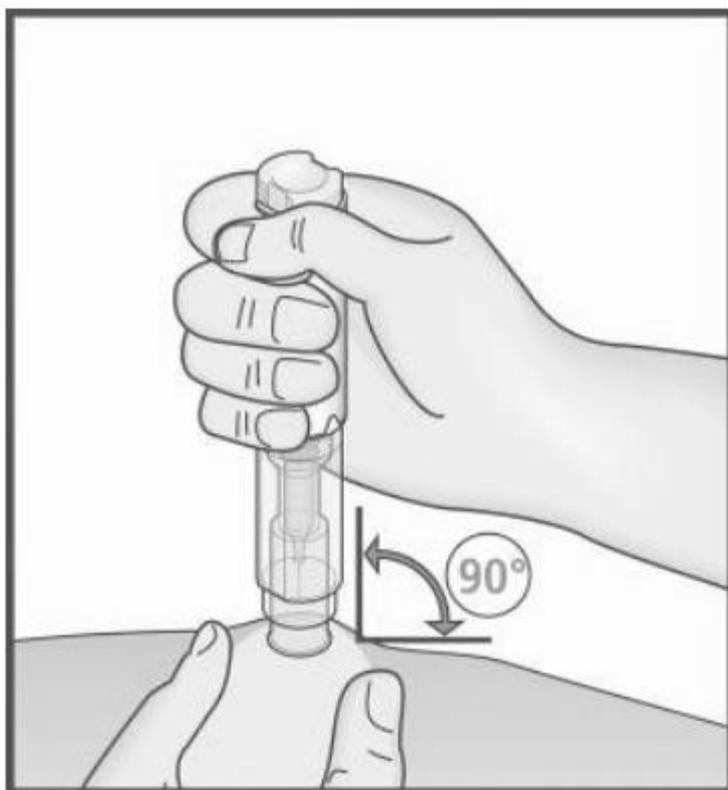
1. Очистите область вокруг выбранного места инъекции (например, мылом или водой)



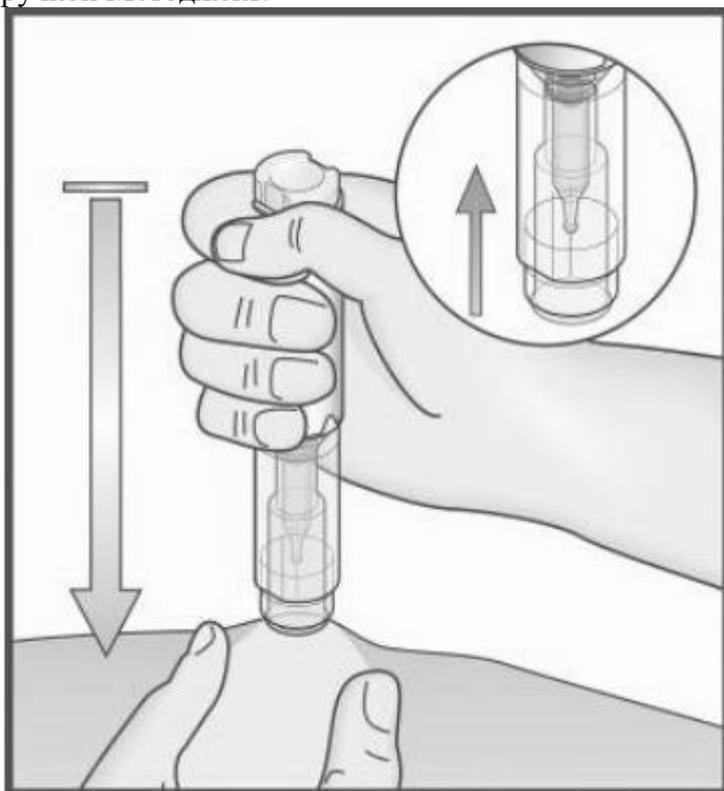
2. Снимите колпачок с иглы.



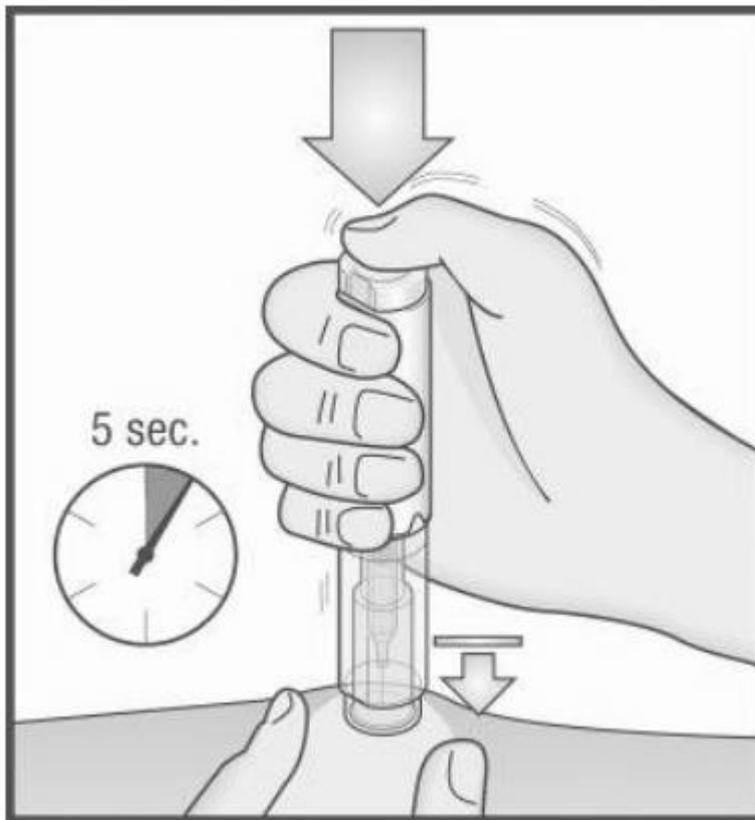
3. Захватите складку на коже, осторожно сжимая участок в месте инъекции.



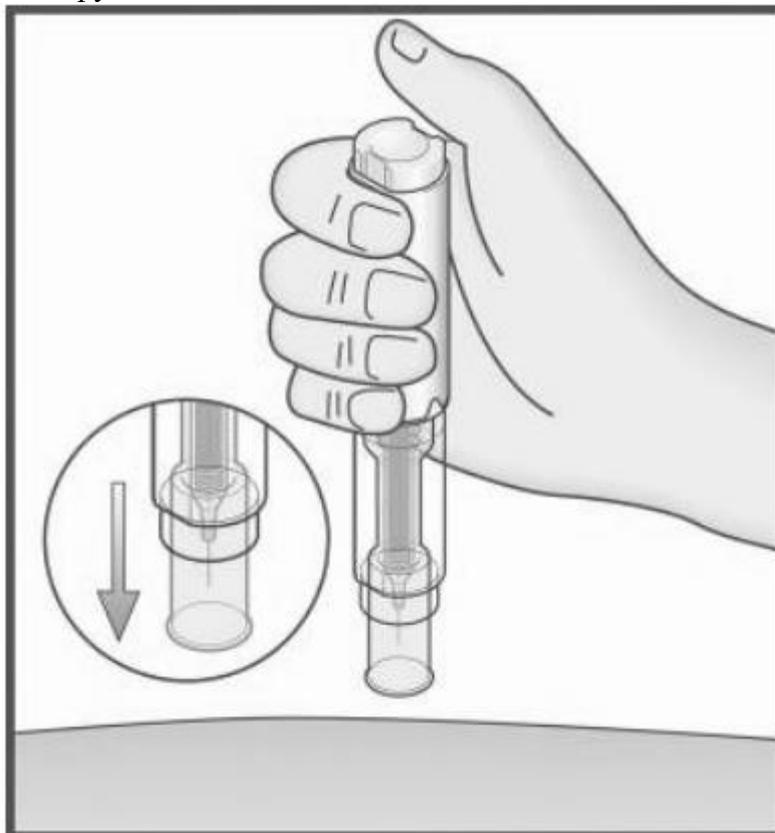
4. Складку следует удерживать до удаления из кожи иглы после инъекции шприц-ручкой Методжект.



5. Для того чтобы разблокировать кнопку, плотно прижмите шприц-ручку Методжект к складке кожи под углом 90° . Затем нажмите кнопку (щелчок указывает на начало инъекции).
6. Прижимайте шприц-ручку Методжект к коже до полного введения препарата. Это занимает около 5 секунд.



7. Под углом 90° уберите шприц-ручку Методжект от кожи.
8. Защитный экран автоматически перемещается в место над иглой, а затем блокируется.



4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- тяжелые нарушения функции печени (см. раздел 4.2)
- злоупотребление алкоголем
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), см. раздел 4.2. или раздел 4.4.
- нарушения системы кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия
- тяжелые, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита
- язвы в ротовой полости и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в активной фазе
- беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6)
- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами
- детский возраст до 3 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентов необходимо четко проинформировать о необходимости введения препарата **один раз в неделю**, а не ежедневно. Пациентов, проходящих курс лечения, следует наблюдать должным образом для своевременного выявления и оценки признаков возможного токсического воздействия или нежелательных реакций с минимальной задержкой. Поэтому лечение метотрексатом следует начинать и проводить только под руководством врачей, имеющих знания и опыт применения терапии антиметаболитами. Ввиду возможного развития тяжелых или даже фатальных токсических реакций, пациенты должны быть полностью проинформированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах предосторожности.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом после периода отсутствия лечения

Необходимо выполнить полный общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина, рентгенограмму грудной клетки и исследование функции почек. При наличии клинических показаний следует исключить туберкулез и гепатит.

Во время лечения (не реже одного раза в месяц в течение первых шести месяцев лечения и каждые 3 месяца впоследствии)

При увеличении дозы необходимо рассмотреть повышение частоты мониторинга пациентов.

1. Обследование для выявления изменений слизистой оболочки полости рта и глотки.
2. Полный общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, и на фоне очевидно безопасных доз. В случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прекратить применение лекарственного средства и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам следует рекомендовать сообщать о любых признаках и симптомах, указывающих на инфекцию. Пациентам, которые одновременно получают препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), требуется тщательный мониторинг с контролем числа форменных элементов крови и тромбоцитов.
3. Исследование функции печени: особое внимание необходимо уделять выявлению возможного токсического влияния на печень. Не следует начинать или

следует прекратить лечение в случае обнаружения отклонений при исследовании функции печени или биопсии печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе. Такие нарушения обычно исчезают в течение 2 недель, после чего по усмотрению лечащего врача лечение может быть возобновлено. Отсутствует очевидная необходимость проведения биопсии печени для контроля печеночной токсичности у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Спорным остается вопрос о проведении биопсии печени у пациентов с псориазом перед началом и во время лечения. Проведение дальнейших исследований необходимо для того, чтобы установить, возможно ли достаточно точное определение гепатотоксичности с помощью серийного биохимического анализа крови или пропептида коллагена III. Оценку следует проводить в каждом случае индивидуально и с дифференциацией между пациентами без факторов риска и пациентами с факторами риска, такими как избыточное употребление алкоголя в анамнезе, стойкое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственные заболевания печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, значимое применение гепатотоксичных препаратов или химических веществ в анамнезе и длительное лечение метотрексатом или совокупная доза препарата 1,5 г и более.

Контроль печеночных ферментов в сыворотке крови: у 13-20 % пациентов сообщалось о транзиторном повышении активности трансаминаз до 2-3 раз выше верхней границы нормы. В случае устойчивого повышения активности печеночных ферментов следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения.

Ввиду потенциального токсического воздействия метотрексата на печень во время лечения пациентов, *за исключением случаев очевидной необходимости*, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или значительно сократить употребление алкоголя (см. раздел 4.5). У пациентов, применяющих другие гепатотоксические лекарственные препараты или препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), требуется тщательный мониторинг активности печеночных ферментов. Это также необходимо принимать во внимание при одновременном применении лекарственных средств с гематологической токсичностью (например, лефлуномид).

4. Функцию почек следует контролировать с помощью функциональных тестов и анализа мочи (см. раздел 4.2 и 4.3). Поскольку метотрексат выводится в основном почками, в случае нарушения функции почек следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме крови, что может привести к тяжелым нежелательным эффектам.

В случае возможного снижения функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) мониторинг следует проводить чаще. Это относится, в частности, к случаям одновременного применения препаратов, влияющих на выведение метотрексата, вызывающих повреждение почек (например, нестероидные противовоспалительные препараты), а также препаратов, способных нарушать процесс кроветворения.

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Оценка дыхательной системы: особое внимание следует обращать на симптомы нарушения функции легких и, в случае необходимости, следует провести соответствующие тесты функции легких. Поражение легких требует быстрой диагностики и отмены метотрексата. Симптомы поражения легких (особенно сухой непродуктивный кашель) или неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении и требуют прерывания лечения и тщательного обследования. Может развиваться острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто сопровождающийся эозинофилией, и были описаны случаи с летальным исходом. Несмотря на то, что клинические симптомы разнообразны, типичными признаками индуцированного

метотрексатом поражения легких являются лихорадка, кашель, одышка, гипоксемия и наличие инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки; необходимо исключить инфекцию. Такое поражение может возникать 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.

6. За счет влияния на иммунную систему метотрексат способен нарушать ответ на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность также требуется при наличии хронических неактивных инфекционных заболеваний (например, Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. В период терапии метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

При применении низких доз метотрексата у пациентов могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение следует прекратить. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

Одновременное применение антагонистов фолиевой кислоты, таких как триметоприм/сульфометоксазол, в редких случаях может увеличить риск развития острой мегалобластной панцитопении.

Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения дерматита, вызванного облучением, и солнечных ожогов. Псориазические очаги могут обостряться при УФ-облучении и одновременной терапии метотрексатом.

Выведение метотрексата замедленно у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (асцит, плевральный выпот). Такие пациенты нуждаются в особенно тщательном мониторинге токсичности, и может потребоваться уменьшение дозы или, в некоторых случаях, прекращение лечения метотрексатом. Перед началом лечения метотрексатом асцит и плевральный выпот должны быть дренированы (см. раздел 5.2).

Диарея и язвенный стоматит могут быть признаками развития токсических эффектов и требуют прекращения терапии. В противном случае может произойти перфорация кишечника, приводящая к геморрагическому энтериту и смерти.

Применение витаминных препаратов или других препаратов, содержащих фолиевую кислоту, фолиниевую кислоту или их производные, может снижать эффективность метотрексата.

При лечении псориаза применение метотрексата должно ограничиваться тяжелыми, не поддающимися лечению, инвалидизирующими формами псориаза при отсутствии адекватного ответа на другие виды терапии, но только в тех случаях, когда диагноз был установлен с помощью биопсии и/или после консультации с врачом-дерматологом.

У онкологических больных, получавших терапию метотрексатом, наблюдалась энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия, развитие которой не может быть исключено при терапии метотрексатом по показаниям, не связанным с онкологией.

Фертильность

Сообщалось, что метотрексат вызывает у людей олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею, проявлявшиеся во время терапии и в течение непродолжительного времени после ее окончания, а также влияет на сперматогенез и овогенез и может снижать детородную функцию во время лечения, данные эффекты обратимы после прекращения лечения.

Тератогенность - Репродуктивный риск

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт 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 (см. раздел 4.6). 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.

Для контрацепции мужчин рекомендовано ознакомиться в разделе 4.6.

Натрий

В одной дозе этого лекарственного средства содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. он практически не содержит натрия.

Применение у детей

Не рекомендуется применение у детей младше 3 лет ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе (см. раздел 4.2.).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 одновременного приема закиси азота и метотрексата.

Алкоголь, гепатотоксичные и гематоксичные лекарственные средства

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата (см. раздел 4.4). За пациентами, одновременно принимающими другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо проводить тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного применения препаратов с гематологической токсичностью (например, лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин). При одновременном применении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

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

Антибиотики для приема внутрь

Пероральные антибиотики, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и не всасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут воздействовать на энтерогепатическую циркуляцию метотрексата путем подавления кишечной микрофлоры или бактериального метаболизма.

Антибиотики

Антибиотики, такие как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин и цефалотин, могут, в отдельных случаях, уменьшать почечный клиренс метотрексата, вызывая, таким образом, увеличение концентрации метотрексата в сыворотке крови с возможным развитием одновременной гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Связывание лекарственных средств с белками плазмы крови

Метотрексат связывается с белками крови и может вытесняться другими связывающимися с белками препаратами, такими как салицилаты, гипогликемическими средствами, диуретиками, сульфаниламидами, дифенилгидантоином, тетрациклинами, хлорамфениколом, а также

парааминобензойной кислотой и препаратами из группы противовоспалительных препаратов, что может привести к повышению токсичности при совместном применении.

Пробенецид, слабые органические кислоты, пиразолы и нестероидные противовоспалительные препараты

Пробенецид, слабые органические кислоты, такие как петлевые диуретики, и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и приводить к увеличению его концентраций в сыворотке крови, что вызывает увеличение гематологической токсичности. Существует также возможность увеличения токсичности при комбинированном применении низкой дозы метотрексата и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств или салицилатов.

Лекарственные средства, вызывающие нежелательные реакции со стороны костного мозга

В случае лечения препаратами, вызывающими нежелательные реакции со стороны костного мозга (например, сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), необходимо учитывать возможность возникновения выраженных нарушений кроветворения.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

Совместное применение препаратов, вызывающих дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметоксазол) может привести к увеличению токсичности метотрексата. Особая осторожность требуется в случае уже существующего дефицита фолиевой кислоты.

Препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолиниевую кислоту

Применение витаминных препаратов или других препаратов, содержащих фолиевую кислоту, фолиниевую кислоту или их производных может снижать эффективность метотрексата.

Другие противоревматические лекарственные средства

При одновременном проведении терапии метотрексатом и другими противоревматическими лекарственными средствами (например, препаратами золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином), усиления токсических эффектов метотрексата, как правило, не ожидается.

Сульфасалазин

Несмотря на то, что комбинация метотрексата и сульфасалазина может быть причиной увеличения эффективности метотрексата и, таким образом, привести к повышению частоты нежелательных эффектов за счет подавления сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты, такие нежелательные эффекты наблюдались в нескольких исследованиях только в редких случаях.

Меркаптопурин

Метотрексат увеличивает концентрацию меркаптопурина в плазме крови. Следовательно, при комбинации метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы.

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном применении ингибиторов протонного насоса, таких как омепразол или пантопразол, возможны лекарственные взаимодействия. Совместное применение метотрексата и омепразола увеличивает время выведения метотрексата почками. Сообщалось об одном случае снижения выведения почками метаболита, 7-гидроксиметотрексата, при применении в комбинации с пантопразолом, что сопровождалось миалгией и дрожью.

Теофиллин

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина; при совместном применении с

метотрексатом следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови.

Напитки, содержащие кофеин или теофиллин

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления чрезмерного количества напитков, содержащих кофеин и теофиллин (кофе, безалкогольные напитки, содержащие кофеин, черный чай).

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Женщины детородного возраста/Контрацепция у женщин

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, и эффективная контрацепция должна использоваться во время проведения лечения метотрексатом и, по меньшей мере, в течение 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 консультироваться 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

Методжект противопоказан во время беременности при онкологических показаниях (см. раздел 4.3). 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 (см. раздел 5.3).

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 аборт, 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.

Период лактации

Метотрексат выделяется с грудным молоком человека. Поскольку метотрексат может вызывать серьезные нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, метотрексат противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3). 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.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Во время лечения могут возникать симптомы со стороны центральной нервной системы, например, ощущение усталости и головокружение, поэтому применение препарата Методжект шприц-ручка может оказывать небольшое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

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 отклонение 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 является подавление системы кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Частота встречаемости нежелательных эффектов классифицирована следующим образом: Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: фарингит

Редко: инфекция (включая реактивацию неактивной хронической инфекции), сепсис, конъюнктивит

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Очень редко: лимфома (см. дополнительную информацию ниже)

Нарушения со стороны системы кроветворения

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения

Нечасто: панцитопения

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение костномозгового кроветворения, лимфопролиферативные нарушения (см. дополнительную информацию ниже)

Частота неизвестна: эозинофилия

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Редко: развитие сахарного диабета

Нарушения психики

Нечасто: депрессия, спутанность сознания

Редко: изменение настроения

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, усталость, сонливость

Нечасто: головокружение

Очень редко: боль, мышечная астения или парестезия/гипестезия, изменения вкуса (металлический вкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич

Частота неизвестна: энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия

Нарушения со стороны органов зрения

Редко: расстройства зрения

Очень редко: нарушение зрения, ретинопатия

Нарушения со стороны сердца

Редко: перикардит, перикардальный выпот, тампонада сердца

Нарушения со стороны сосудов

Редко: гипотензия, тромбоэмболические явления

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Часто: пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождающийся эозинофилией.

Симптомы, указывающие на потенциально тяжелое повреждение легких (интерстициальный пневмонит), включают: сухой, непродуктивный кашель, одышку и лихорадку

Редко: легочный фиброз, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, одышка и бронхиальная астма, плевральный выпот

Частота неизвестна: носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: стоматит, диспепсия, тошнота, отсутствие аппетита, боль в животе

Часто: язвы в полости рта, диарея

Нечасто: язвы и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, энтерит, рвота, панкреатит

Редко: гингивит

Очень редко: кровавая рвота, кровотечение, токсический мегаколон

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: отклонения показателей функции печени (повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы и концентрации билирубина)

Нечасто: цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, снижение сывороточного альбумина.

Редко: острый гепатит

Очень редко: печеночная недостаточность

Нарушения со стороны кожных покровов и придатков кожи

Часто: экзантема, эритема, зуд

Нечасто: фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узелков, кожные язвы, опоясывающий лишай (herpes zoster), васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница

Редко: повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), повышенная пигментация ногтей, острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазии

Частота неизвестна: Отшелушивание кожи/эксфолиативный дерматит

Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз

Редко: компрессионный перелом

Частота неизвестна: остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным нарушениям)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания

Редко: почечная недостаточность, олигурия, анурия, электролитные нарушения

Частота неизвестна: протеинурия

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Нечасто: воспаление и язвы влагалища

Очень редко: потеря либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушение менструаций, вагинальные выделения

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко: лихорадка, нарушение заживления ран

Частота неизвестна: астения, некроз места инъекции, отек.

Описание избранных побочных реакций

Частота и тяжесть нежелательных эффектов зависит от дозы и частоты применения. Однако тяжелые побочные эффекты могут возникать даже при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, применяющие метотрексат, регулярно и через короткий интервал времени проходили медицинское обследование.

Лимфома/лимфопролиферативные нарушения: сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом и других лимфопролиферативных нарушений, которые в ряде случаев исчезали после отмены лечения метотрексатом.

Метотрексат обладает хорошей местной переносимостью при подкожном введении. Отмечались только легкие местные кожные реакции (например, ощущение жжения в месте введения, эритема, припухлость, изменение цвета, зуд, сильный зуд, боль), которые уменьшались в процессе лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки: токсичность метотрексата в основном влияет на систему кроветворения.

Лечение: для нейтрализации токсичных нежелательных эффектов метотрексата рекомендуется применять специфический антидот – кальция или натрия фолинат.

При случайной передозировке, в течение первого часа после введения метотрексата, следует внутривенно или внутримышечно ввести дозу кальция или натрия фолината, равную или превышающую введенную дозу метотрексата. Лечение продолжают, пока концентрация метотрексата в сыворотке крови не снизится до 10^{-7} моль/л.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты другие. Метотрексат
Код АТХ L04AX03

Противоревматический препарат для лечения хронических, воспалительных ревматических заболеваний и полиартритных форм юношеского идиопатического артрита. Иммуномодулирующее и противовоспалительное средство для лечения болезни Крона.

Механизм действия

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, принадлежащим к классу цитотоксических средств, известных как антиметаболиты. Он действует путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, таким образом, ингибируя синтез ДНК.

В настоящее время не установлено, чем именно обусловлена эффективность метотрексата при лечении псориаза, псориатического артрита, хронический полиартрит и болезнь Крона: его противовоспалительным или иммуносупрессивным действием, а также в какой степени эффективность терапии связана с вызванным метотрексатом увеличением внеклеточной концентрации аденозина в местах воспаления.

Международные клинические руководства отражают использование метотрексата в качестве второго выбора для пациентов с болезнью Крона, которые не переносят или не реагируют на иммуномодуляторы первой линии, такие как азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6 MP).

Нежелательные явления, наблюдаемые в исследованиях, проведенных с метотрексатом при болезни Крона в кумулятивных дозах, не показали другого профиля безопасности метотрексата, чем уже известный профиль. Таким образом, следует соблюдать те же меры предосторожности при использовании метотрексата для лечения болезни Крона, как и при других ревматических и неревматических показаниях метотрексата (см. разделы 4.4 и 4.6).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь метотрексат всасывается из желудочно-кишечного тракта. При

приеме низких доз метотрексата (дозировки от 7,5 до 80 мг/м² площади поверхности тела) средняя биодоступность составляет около 70%, однако возможны значительные межиндивидуальные и внутрииндивидуальные (25–100%) отклонения. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа.

Биодоступность после подкожного, внутривенного и внутримышечного введения сравнима и составляет почти 100%.

Распределение

Около 50% метотрексата связывается с белками плазмы крови. После распределения в тканях организма высокие концентрации метотрексата в форме полиглутаматов обнаруживаются в печени, почках и, особенно, в селезенке, и могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев.

При введении в малых дозах метотрексат проникает в спинномозговую жидкость в минимальных количествах. Период полувыведения составляет 6-7 ч и демонстрирует значительные колебания (3-7 ч). Период полувыведения может увеличиться до 4 раз по отношению к нормальной продолжительности у пациентов с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве (плевральный выпот, асцит).

Биотрансформация

Приблизительно 10% введенной дозы метотрексата метаболизируется в печени. Основным метаболитом является 7-гидроксиметотрексат.

Выведение

Выводится преимущественно почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах.

Около 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью. Подвергается выраженной энтерогепатической циркуляции.

Выведение препарата при нарушении функции почек значительно замедлено. Отсутствуют данные о нарушении выведения метотрексата при нарушении функции печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показывают, что метотрексат снижает фертильность, обладает эмбрио-, фетотоксичностью и тератогенным действием. Метотрексат обладает мутагенным действием *in vivo* и *in vitro*. Поскольку обычные исследования канцерогенности не проводились, а данные исследований хронической токсичности на грызунах противоречивы, метотрексат считается неклассифицируемым в отношении его канцерогенности для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

5% раствор натрия гидроксида, 0.1 М (для регулирования pH)

Хлороводородная кислота* (для регулирования pH)

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

При отсутствии исследований совместимости это лекарственное средство нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 0.15 мл, 0.20 мл, 0.25 мл, 0.30 мл, 0.35 мл, 0.40 мл, 0.45 мл, 0.50 мл, 0.55 мл или 0.60 мл в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I E.Ф.) с интегрированной иглой для подкожного введения. Шприц помещают в шприц-ручку с устройством автоматического введения.

На шприц-ручку наклеивают этикетку.

По 1 шприц-ручке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Порядок обращения и утилизации должен соответствовать местным требованиям.

Беременные медицинские работники не должны обрабатывать и/или применять Методжект.

Метотрексат не должен попадать на кожу или слизистые оболочки. В случае загрязнения необходимо немедленно промыть пораженный участок большим количеством воды.

Только для одноразового использования.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ, Ведель, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

Тел/факс: +49 4103 8006 0/+49 4103 8006 100

Эл. адрес: contact@medac.de

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55,

телефон, факс: +7 7273962037, эл. адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№022840

РК-ЛС-5№022841

РК-ЛС-5№022842

РК-ЛС-5№022843

РК-ЛС-5№022844

РК-ЛС-5№022845

РК-ЛС-5№022846

РК-ЛС-5№022847

РК-ЛС-5№022848

РК-ЛС-5№022849

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23.08.2013

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 06 марта 2017

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.ndda.kz