

УТВЕРЖДЕНА
«Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от “17”_03_2022 г.
№ N049682, N049681, N049680,
N049679, N049678, N049677,
N049676, N049675, N049674,
N049672

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Методжект 50 мг/мл раствор для инъекций, по 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

Один мл раствора содержит

активное вещество - 50 мг метотрексата (в виде динатрия метотрексата),

вспомогательные вещества: натрия хлорид, гидроксид натрия для регулирования рН.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций в предварительно заполненном шприце.

Прозрачный желто-коричневый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Методжект показан для лечения

- 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, PUVA, ретиноидам), тяжелый псориазический 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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Важное предупреждение о дозировке Методжекта (метотрексат)

При лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза и псориазического артрита и болезни Крона Методжект (метотрексат) следует использовать только один раз в неделю. Ошибки в дозировании при применении

Методжекта (метотрексата) могут привести к серьезным побочным реакциям, включая летальный исход. Пожалуйста, внимательно прочтите данный раздел краткой характеристики препарата.

Метотрексат должен назначаться врачами, имеющими опыт применения метотрексата и полностью понимающими риски терапии метотрексатом. Применение препарата обычно должно осуществляться под контролем специалистов в области здравоохранения. Если позволяет клиническая ситуация, лечащий врач может в отдельных случаях разрешить подкожное введение препарата пациенту самостоятельно. Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первое введение Методжекта следует проводить под непосредственным наблюдением врача. Методжект вводится подкожно **1 раз в неделю**.

Пациента следует четко уведомить о применении препарата только **один раз в неделю**. Рекомендуются назначить определенный день недели для 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 применения метотрексата (см. разделы 5.2 и 4.4).

Дозирование для взрослых пациентов с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **один раз в неделю**, вводимая подкожно. В зависимости от индивидуальной выраженности заболевания и переносимости пациентом метотрексата начальную дозу можно постепенно увеличивать на 2,5 мг в неделю. Как правило, нельзя превышать еженедельную дозу 25 мг. Дозы, превышающие 20 мг/неделю, связаны со значительным увеличением токсических эффектов, особенно с угнетением функции кроветворения. Ответ на лечение можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения терапевтически желаемого результата дозу следует постепенно снижать до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дозирование для детей и подростков до 16 лет с полиартритными формами ювенильного хронического артрита.

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) **один раз в неделю** для подкожного введения. При недостаточной эффективности лечения еженедельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² площади поверхности тела **один раз в неделю**. Увеличение дозы лекарственного средства требует увеличения частоты врачебных осмотров.

Пациенты с ювенильным хроническим 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 (см. раздел 4.4).

Дозирование для пациентов с псориазом и псориатическим артритом

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести подкожно тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления реакций непереносимости. Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю подкожно. Дозу следует увеличивать постепенно, но при этом максимальная доза в большинстве случаев не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. Превышение дозы, 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, особенно с подавлением костного мозга. Ответ на лечение обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель. По достижении терапевтически желаемого результата дозу следует постепенно снижать до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Дозирование для пациентов с болезнью Крона.

- индукционное лечение: 25 мг в неделю подкожно.
- Ответ на лечение можно ожидать примерно через 8-12 недель.
- поддерживающее лечение: 15 мг в неделю подкожно.

Особые группы пациентов

Дети

Нет достаточных данных по применению Методжекта для лечения болезни Крона у детей.

Максимальная недельная доза

При необходимости доза должна быть увеличена, но, как правило, не должна превышать максимальную рекомендуемую еженедельную дозу 25 мг. В некоторых исключительных случаях более высокая доза может быть клинически оправдана, но не должна превышать максимальную еженедельную дозу метотрексата 30 мг, поскольку токсичность значительно возрастет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Методжект следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек. Дозу следует корректировать следующим образом:

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

См. раздел 4.3.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Метотрексат следует назначать с большой осторожностью пациентам со значительным текущим или предшествующим заболеванием печени, особенно если оно было вызвано алкоголем. Если билирубин >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), метотрексат противопоказан.

Полный список противопоказаний см. в разделе 4.3.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов следует рассмотреть возможность снижения дозы из-за снижения функции печени и почек, а также снижения запасов фолиевой кислоты, которые возникают с возрастом.

Использование у пациентов с третьим пространством распределения (плевральный выпот, асцит)

Поскольку период полувыведения метотрексата может быть увеличен в 4 раза по сравнению с нормальной продолжительностью у пациентов, у которых имеется третья зона распределения, может потребоваться снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение приема метотрексата (см. разделы 5.2 и 4.4).

Способ применения

Лекарственное средство предназначено только для одноразового применения.

Методжект вводится подкожно.

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

Примечание:

При изменении перорального применения на парентеральное введение может потребоваться снижение дозы из-за различной биодоступности метотрексата после перорального приема.

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

Инструкция по подкожному применению Методжекта

Подходящие места для инъекции:

- верхняя часть бедра,
- живот, кроме области пупка.

1. Очистите область и вокруг выбранного места инъекции водой с мылом или дезинфицирующим средством.
2. Снимите защитный пластиковый колпачок.
3. Создайте кожную складку, осторожно сжимая область в месте инъекции.
4. Складку необходимо зажимать до тех пор, пока игла не будет удалена из кожного покрова после инъекции.
5. Полностью введите иглу под углом 90 градусов.
6. Медленно надавите на поршень и введите жидкость под кожу. Извлеките иглу из-под кожного покрова под тем же углом 90 градусов.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительности к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- тяжелое нарушение функции печени (см. раздел 4.2)
- злоупотребление алкоголем
- тяжелое нарушение функции почек (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, см. раздел 4.2 и раздел 4.4)
- нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия
- тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции или другие иммунодефицитные состояния
- язвы ротовой полости и язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе в анамнезе
- беременность, период кормлений грудью (см. раздел 4.6)
- одновременная вакцинации живыми вакцинами.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом после периода перерыва

Должны быть выполнены развернутый общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов, ферментов печени, билирубина, сывороточного альбумина, рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При необходимости – тесты на туберкулез и гепатит.

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее каждые три месяца)

Также при увеличении дозы должен решаться вопрос о необходимости более частого контроля:

1. Обследование слизистой полости рта и глотки.
2. Развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно при применении препарата в малых дозах. В любом случае значительного

снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать терапию лекарственным препаратом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациенты, одновременно применяющие гематотоксичные лекарственные препараты (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей крови и числа тромбоцитов.

3. Исследование функции печени: особое внимание должно быть уделено выявлению возможного токсического влияния на печень. Лечение не должно начинаться или должно быть прервано при обнаружении в ходе проведения соответствующих анализов или при биопсии нарушений функции печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе лечения. Обычно нарушения, развившиеся в процессе лечения, приходят в норму в течение двух недель после прерывания терапии метотрексатом, после чего по усмотрению лечащего врача лечение может быть возобновлено. При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует очевидной необходимости проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности.

При псориазе нет однозначного мнения о необходимости проведения биопсии печени до и во время терапии. Нужны дальнейшие исследования для установления способности рутинных печеночных проб и определения пропептида коллагена III должным образом выявлять гепатотоксический эффект. Решение должно приниматься индивидуально и учитывать отсутствие/наличие факторов риска у пациентов, особенно таких, как избыточное употребление алкоголя, устойчивое повышение уровня ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наличие наследственных заболеваний печени в семье, сахарный диабет, ожирение, применение гепатотоксичных препаратов и продолжительная терапия метотрексатом с достижением кумулятивной дозы в 1,5 г и более. Контроль «печеночных» ферментов в сыворотке крови: сообщалось о транзиторном 2-3-кратном превышении нормального уровня трансаминаз у 13–20% пациентов. В случае устойчивого повышения уровня «печеночных» ферментов должен быть рассмотрен вопрос снижения дозы или прекращения лечения.

Ввиду потенциального токсического воздействия препарата на печень пациентам, за исключением случаев очевидной необходимости, во время лечения следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных лекарственных препаратов; также следует избегать или резко ограничить употребление алкоголя (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать уровень «печеночных» ферментов.

Аналогичные меры должны применяться при одновременном назначении лекарственных средств, угнетающих гемопоэз (например, лефлуномида).

4. Контроль функции почек должен осуществляться посредством тестов на почечную недостаточность и общего анализа мочи (см. разделы 4.2 и 4.3).

Поскольку метотрексат выводится в основном через почки, в случае недостаточности функции почек следует ожидать повышения уровня метотрексата в плазме, что может привести к проявлению тяжелых нежелательных побочных эффектов.

В случаях возможного снижения функции почек (например, у пожилых людей), контрольные обследования следует проводить чаще. Это, в частности, применяется, когда одновременно вводятся лекарственные препараты, которые влияют на выведение метотрексата, что приводит к повреждению почек (например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства) или которые потенциально могут привести к нарушению кроветворения. Обезвоживание также может усилить токсичность метотрексата.

5. 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 приема метотрексата. Симптомы поражения органов дыхания (особенно сухой непродуктивный кашель) или неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном заболевании и требуют прерывания лечения и тщательного обследования. Может развиваться острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто сопровождающийся эозинофилией, сообщалось о смертельных случаях. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия и наличие инфильтрата в легких на рентгенограмме, при этом следует исключить возможность инфекций. Признаки патологии со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены терапии метотрексатом. Подобные патологические изменения могут возникать при применении любых доз препарата.

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. Метотрексат может ухудшать реакцию на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов, ввиду его влияния на иммунную систему. Особенная осторожность также требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (*Herpes zoster*, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. Необходим отказ от иммунизации живыми вакцинами во время лечения 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, таких как триметоприм, сульфаметоксазол, описывалось развитие острой мегалобластной панцитопении.

Фотодерматиты и солнечные ожоги могут возобновляться на фоне терапии метотрексатом (отставленные реакции). Псориазические 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) выведение метотрексата замедленно. 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 (см. раздел 5.2).

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

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

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

При лечении онкологических пациентов метотрексатом были зарегистрированы случаи энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии, которые не могут быть исключены при лечении метотрексатом пациентов с неонкологическими показаниями.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получавших метотрексат, чаще всего в комбинации с другими иммунодепрессантами. ПМЛ может быть фатальным, что следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией при начинающем лечении или ухудшении неврологических симптомов.

Фертильность и репродуктивная система

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.

Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе 4.6.

Натрий

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

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 (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 их одновременного использования.

Алкоголь, гепатотоксические, гематотоксические лекарственные средства.

Вероятность проявления метотрексатом гепатотоксического действия возрастает при регулярном потреблении алкоголя, а также при одновременном применении метотрексата и других гепатотоксичных лекарственных препаратов (смотри раздел «Особые указания»). За пациентами, одновременно применяющими другие гепатотоксичные лекарственные препараты (например, лефлуноמיד), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение (лефлуноמיד, 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, цiproфлоксацин, 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, парааминобензойной 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 угнетения кроветворения.

Лекарственные препараты, вызывающие дефицит фолиевой кислоты

Одновременный прием препаратов, вызывающих дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламидов, триметоприм-сульфаметоксазола), может привести к усилению токсического эффекта метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при наличии дефицита фолиевой кислоты.

Препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолиновую кислоту

Витаминные препараты или другие препараты, содержащие фолиевую, фолиновую 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 исследований 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 увеличивает время выведения метотрексата. В комбинации с пантопразолом сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата, что сопровождалось миалгией и дрожью.

Теofilлин

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).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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 (см. раздел 4.4). 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 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 аборт и врожденных пороков развития.

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

Период лактации

Метотрексат проникает в грудное молоко человека. Поскольку метотрексат может вызывать серьезные нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, Методжект 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

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

4.8 Нежелательные реакции

Краткая характеристика профиля безопасности

Наиболее серьезные побочные реакции 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,

АсАТ, 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 значимые побочные реакции - подавление кроветворной системы и желудочно-кишечные расстройства.

Следующая классификация используются для организации побочных реакций в порядке частоты их возникновения:

Очень часто (от 1/10), часто (от 1/100 до <1/10), нечасто (от 1/1 000 до <1/100), редко (от 1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным)

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: фарингит.

Редко: инфекция (в т.ч. реактивация неактивной хронической инфекции), сепсис, конъюнктивит.

Новообразования (доброкачественные и злокачественные, недифференцированные, включая полипы и кисты)

Очень редко: лимфома (см. «Описание» ниже).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

Часто: лейкопения, анемия, тромбопения.

Нечасто: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, лимфопролиферативные нарушения (см. «Описание» ниже).

Неизвестно: эозинофилия

Нарушения со стороны иммунной системы.

Редко: аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: дебют 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 слабость или парестезия/гипестезия, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич.

Неизвестно: 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: артериальная гипотензия, тромбоэмболические осложнения.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Часто: пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмония часто с сопутствующей эозинофилией. Симптомы потенциально тяжелой интерстициальной пневмонии: сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка.

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

Неизвестно: носовые кровотечения, легочное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в животе.

Часто: язвы в полости рта, диарея.

Нечасто: язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта, энтерит, рвота, панкреатит.

Редко: гингивит.

Очень редко: гематемезис, мелена, токсический мегаколон.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (см. раздел 4.4)

Очень часто: аномальные функциональные пробы печени (повышение уровня АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы и билирубина).

Нечасто: цирроз, фиброз и жировая дистрофия печени, снижение сывороточного альбумина.

Редко: острый гепатит.

Очень редко: печеночная недостаточность.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Часто: экзантема, эритема, кожный зуд.

Нечасто: фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узелков, кожная язва, опоясывающий лишай, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница.

Редко: усиление пигментации, угри, петехии, экхимозы, аллергический васкулит.

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), усиление пигментных изменений ногтей, острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазии.

Неизвестно: эксфолиация кожи / эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз.

Редко: компрессионный перелом.

Неизвестно: остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным нарушениям).

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы

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

Редко: почечная недостаточность, олигурия, анурия, электролитные нарушения.

Неизвестно: протеинурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Нечасто: воспаление и изъязвление влагалища.

Очень редко: потеря либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла, вагинальные выделения.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: лихорадка, ухудшение заживления ран.

Очень редко: локальное повреждение (образование стерильного абсцесса, липодистрофия) в месте введения при назначении внутримышечно или подкожно

Частота неизвестна: астения, некроз в месте инъекции, отек.

Описание выбранных 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 РК.

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

www.ndda.kz

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

Токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.

Лечение в случае передозировки:

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 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. Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Сообщалось об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты другие. Метотрексат.

Код АТХ L04AX03

Механизм действия

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, принадлежит к классу цитотоксических средств, также известных как антимаболиты. Он действует посредством конкурентного ингибирования редуктаз дигидрофолатов, препятствуя синтезу ДНК. До сих пор не установлено, чем обусловлена эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита, хронического полиартрита и болезни Крона: противовоспалительным или иммуносупрессорным действием препарата; а

также в какой степени эти воздействия влияют на повышение в воспаленных участках внеклеточной концентрации аденозина, вызванное метотрексатом.

В международных клинических рекомендациях упоминается использование метотрексата как препарата второй линии для пациентов с болезнью Крона, которые не переносят или не отвечают на терапию иммуномодулирующими средствами первой линии как азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6 МП).

Побочные явления, которые наблюдались в проводимых исследованиях с метотрексатом для болезни Крона в кумулятивных дозах, не показали другого профиля безопасности метотрексата, чем известный ранее. Поэтому следует соблюдать такие же меры предосторожности при использовании метотрексата для лечения болезни Крона, как и при других ревматических и неревматических показаниях (см. разделы 4.4 и 4.6).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При назначении внутрь метотрексат подвергается абсорбции из желудочно-кишечного тракта. При терапии низкими дозами (между 7,5 и 80 мг/м² поверхности тела) биодоступность метотрексата, в среднем, составляет около 70%, но возможны значительные колебания как от индивидуума к индивидууму, так и у одного пациента в разное время (25–100%). Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа.

Биодоступность при подкожном введении составляет почти 100%.

Распределение

Около 50% метотрексата связывается с белками плазмы.

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

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

Период полувыведения составляет в среднем 6-7 ч. и характеризуется высокой вариабельностью (3–17 ч). Время полувыведения может увеличиваться до величин, в 4 раза превышающих средние значения у пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита).

Биотрансформация

Около 10% введенной дозы метаболизируется в печени, основной метаболит 7-гидроксиметотрексат.

Выведение

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

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

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

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показывают, что метотрексат снижает фертильность, обладает эмбрио- и фетотоксичностью и тератогенным действием. Метотрексат оказывает мутагенное действие *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 людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Гидроксид натрия для регулирования рН

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

При отсутствии исследований совместимости данный лекарственный препарат 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 в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 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 или 30 мг/0,60 мл в шприце объемом 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I ЕФ*) с интегрированной иглой для подкожного введения, закрытой резиновой пробкой с полимерным покрытием или без полимерного покрытия, с полимерной насадкой, упакованным в контурную ячейковую упаковку. На шприц наклеена этикетка с отклеивающимся краем, предназначенным для разворачивания этикетки. По одному шприцу в контурной ячейковой упаковке ПВХ/бумага вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную упаковку.

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

Способ обращения и утилизации должен соответствовать другим цитотоксическим препаратам в соответствии с местными требованиями. Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом Методжект.

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

Только для одноразового использования.

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

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

medac GmbH

Театерштрассе 6, 22880 Ведель Германия

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

contact@medac.de

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «медак фарма», г. Алматы, 050060, ул. Гагарина 309, офис 55, тел/факс: +7 273962037, e-mail: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№ 020252,
РК-ЛС-5№ 020253,
РК-ЛС-5№ 020254,
РК-ЛС-5№ 020255,
РК-ЛС-5№ 020256,
РК-ЛС-5№ 020257,
РК-ЛС-5№ 020258,
РК-ЛС-5№ 020259,
РК-ЛС-5№ 020260,
РК-ЛС-5№ 020261

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 10.12.2013

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 26.09.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>