

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат-Келун-Казфарм, 10 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

1 мл препарата содержит 10,000 мг метотрексата;

Каждый флакон объемом 0,75 мл содержит 7,5 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 10,0 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 1,5 мл содержит 15,0 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 20,0 мг метотрексата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм показан к применению для лечения следующих заболеваний:

- Ревматоидный артрит в активной форме у взрослых пациентов;
- Полиартритная форма тяжелого ювенильного хронического артрита в активной форме у пациентов, не дающих адекватного ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- Тяжелые упорные инвалидизирующие формы псориаза у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию, включая фототерапию, PUVA-терапию, терапию ретиноидами;
- Тяжелые формы псориатического артрита у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата, знакомым с его свойствами и особенностями действия и полностью осознающим риски терапии метотрексатом.

Необходимо прочитать данный раздел очень внимательно.

Режим дозирования

При лечении ревматоидного артрита, ювенильного хронического артрита, псориаза и псориатического артрита препарат Метотрексат-Келун-Казфарм должен применяться **только 1 раз в неделю**. Ошибки дозирования при использовании метотрексата могут приводить к серьезным побочным реакциям, включая летальный исход.

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю** подкожно, внутримышечно или внутривенно.

В зависимости от активности заболевания и переносимости метотрексата пациентом доза может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю).

При лечении ревматоидного артрита доза, как правило, не должна превышать 25 мг в неделю (один флакон по 10 мг и один флакон по 15 мг или один флакон по 10 мг и два флакона по 7,5 мг). При этом повышение дозы метотрексата до величин более 20 мг в неделю может сопровождаться существенным увеличением токсичности, в первую очередь – подавлением функции костного мозга.

Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует постепенно снизить дозу до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Пациенты с псориазом и псориатическим артритом

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5-10 мг метотрексата для выявления возможных реакций непереносимости.

Рекомендуемая начальная доза – 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю** подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Затем дозу следует постепенно увеличить, при этом доза, как правило, не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю (один флакон по 10 мг и один флакон по 15 мг или один флакон по 10 мг и два флакона по 7,5 мг). Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь – подавлением функции костного мозга.

Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа дозу следует постепенно снизить до наименьшей эффективной поддерживающей дозы.

В исключительных случаях, когда это клинически оправдано, могут применяться дозы свыше 25 мг в неделю (один флакон по 10 мг и один флакон по 15 мг или один флакон по 10 мг и два флакона по 7,5 мг), однако в любом случае не более 30 мг в неделю ввиду рез-

кого увеличения токсичности.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм следует применять с осторожностью. Должна быть оценена необходимость коррекции дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм должен применяться с осторожностью. Дозу в зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать в соответствии со следующей таблицей:

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно связанными с приемом алкоголя, препарат Метотрексат-Келун-Казфарм, в случае целесообразности его использования, следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина в сыворотке крови > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

Пациенты с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита)

У пациентов данной группы возможно увеличение времени полувыведения до четырехкратных значений от нормальных показателей, вследствие чего может потребоваться снижение дозы препарата, а в некоторых случаях – отмена лечения метотрексатом (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Дети до 16 лет с полиартритной формой тяжелого ювенильного хронического артрита

Рекомендуемая доза составляет 10–15 мг/м² поверхности тела **1 раз в неделю**.

В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела **1 раз в неделю**. При увеличении вводимой дозы необходимо увеличить частоту проводимых обследований пациента.

Пациенты с ювенильным хроническим ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом – специалистом по лечению детей и подростков.

Использование препарата Метотрексат-Келун-Казфарм у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности использования препарата у этой группы пациентов (см. раздел 4.4.).

В каждом конкретном случае продолжительность лечения определяет врач; общая длительность использования препарата может превышать 10 лет.

При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может потребоваться снижение дозы из-за возможного различия биодоступности препарата при применении внутрь и парентерально.

При проведении терапии метотрексатом следует рассмотреть вопрос сопутствующего назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Способ применения

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Препарат следует использовать сразу после вскрытия.

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата.

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм предназначен только для однократного применения.

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм применяют **один раз в неделю**. Пациент должен быть ясно проинформирован об **однократном еженедельном** режиме введения препарата.

Рекомендуется назначить для введения конкретный день недели.

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов требуется особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях, при необходимости, прервать применение метотрексата (см. разделы 4.4. и 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метотрексату или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.2.);
- Алкоголизм;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. разде-

лы 4.2. и 4.4.);

- Нарушения со стороны кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;
- Тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции;
- Выраженный иммунодефицит;
- Язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- Одновременная вакцинация живыми вакцинами.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм рекомендуется применять с осторожностью:

- у пациентов пожилого возраста;
- при ощущении недомогания, у ослабленных пациентов;
- у пациентов с заболеваниями почек и/или печени.

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат Метотрексат-Келун-Казфарм должен применяться не ежедневно, а **1 раз в неделю**.

За проходящими терапию препаратом Метотрексат-Келун-Казфарм пациентами должно осуществляться надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и нежелательных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм должен назначаться только врачом-специалистом, имеющим достаточные знания и опыт проведения антиметаболической терапии.

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

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом

Должен быть выполнен развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При наличии клинических показаний – диагностические мероприятия для оценки активности туберкулезной инфекции и вирусного гепатита.

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее - не реже

одного раза в три месяца)

Необходимо проводить описываемые ниже исследования.

1. Обследование полости рта и глотки для оценки состояния слизистой (стоматит, фарингит).
2. Развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, в том числе при применении препарата в считающихся безопасными дозах. В любом случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинформированы лечащим врачом о необходимости сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. У пациентов, одновременно применяющих препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), необходимо тщательно контролировать показатели (форменные элементы) крови, включая число тромбоцитов.
3. Исследование функции печени: лечение не должно начинаться или должно быть прервано при выявлении стойких или значительных отклонений результатов функциональных тестов печени, других неинвазивных исследований в отношении фиброза печени, или результатов биопсии печени.

У 13–20 % пациентов сообщалось о транзиторном 2–3-кратном превышении верхней границы нормальных значений трансаминаз. Стойкое повышение активности «печеночных» ферментов и/или снижение концентрации сывороточного альбумина может свидетельствовать о тяжелой гепатотоксичности. В случае устойчивого повышения активности «печеночных» ферментов необходимо рассмотреть вопрос снижения дозы или прекращения лечения.

Гистологические изменения, фиброз и, реже, цирроз печени могут развиваться без предшествующих отклонений от нормы показателей функции печени. Сообщалось о случаях развития цирроза печени при нормальных значениях трансаминаз. В связи с этим, в дополнение функциональным тестам печени, целесообразно использовать неинвазивные методы диагностики для мониторинга состояния печени. В отдельных случаях следует рассмотреть вопрос проведения биопсии печени, с учетом сопутствующих заболеваний пациента, анамнеза и рисков, связанных с биопсией. К факторам риска развития гепатотоксичности относятся предшествующее избыточное употребление алкоголя, устойчивое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственная предрасположенность к заболеваниям печени, сахарный диабет, ожирение, воздействие гепатотоксичных препаратов или химических веществ в

анамнезе, предшествующее длительное применение метотрексата.

У пациентов во время лечения метотрексатом, *за исключением случаев очевидной необходимости*, следует избегать одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать употребления алкоголя (см. разделы 4.3. и 4.5.).

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты, следует особенно тщательно контролировать активность «печеночных» ферментов.

4. Необходимо осуществлять контроль функции почек путем проведения функциональных тестов и анализа мочи.

Так как метотрексат выводится в основном почками, в случае недостаточности функции почек следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме, что способно привести к тяжелым нежелательным эффектам.

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

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы: особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае надобности должны быть проведены соответствующие тесты. Симптомы поражения органов дыхания (особенно сухой непродуктивный кашель), а также неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном заболевании и требуют прерывания лечения и немедленного тщательного обследования для постановки диагноза. Возможно развитие острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождаемого эозинофилией; сообщалось о связанных с ним летальных случаях. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия. Необходимо проведение рентгеновского обследования грудной клетки для исключения наличия инфильтратов или инфекции.

Сообщалось о развитии легочного альвеолярного кровотечения у пациентов, использующих метотрексат по ревматологическим показаниям. 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.

В случае появления симптомов заболевания легких необходимы быстрая постановка

диагноза и отмена лечения метотрексатом.

Развитие заболеваний органов дыхания, вызванных применением метотрексата, возможно при любых применяемых дозах препарата.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

Метотрексат воздействует на иммунную систему и, вследствие этого, может ухудшать ответ на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (такими как Herpes zoster, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания.

Необходим отказ от иммунизации живыми вакцинами.

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

Сообщалось о редких случаях развития острой мегалобластной панцитопении, вызванной совместным применением с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты (таких как триметоприм/сульфаметоксазол).

На фоне терапии метотрексатом повышается вероятность развития лучевого дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного облучения.

У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания в результате УФ-облучения во время лечения метотрексатом (реакция фотосенсибилизации).

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита) выведение метотрексата замедлено. У таких пациентов требуется проведение особенно тщательного контроля токсичности, снижение дозы, а в некоторых случаях – отмена лечения метотрексатом. Перед началом терапии метотрексатом следует дренировать выпот из плевральной полости и/или асцит (см. раздел 5.2.).

При проявлении диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать, так как в таких случаях возможны развитие геморрагического энтерита и смерть в

результате перфорации кишечника.

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

Для лечения псориаза метотрексат должен применяться только в случаях от умеренных до тяжелых, упорных, инвалидизирующих форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

Сообщалось о развитии энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших терапию метотрексатом; нельзя исключить возможность развития данных явлений у пациентов, проходящих лечение метотрексатом по не-онкологическим показаниям.

Имеются сообщения о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получавших метотрексат, в основном в комбинации с другими иммунодепрессантами. ПМЛ может привести к летальному исходу, ее возможность следует учитывать при дифференциальной диагностике у иммунокомпрометированных пациентов с впервые возникшей или ухудшающейся неврологической симптоматикой.

Следует соблюдать особую осторожность у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как сообщалось о единичных случаях развития цирроза печени без повышения концентрации трансаминаз на фоне терапии метотрексатом.

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом – специалистом по лечению детей и подростков.

Фертильность, влияние на репродуктивную функцию

Влияние на фертильность

Сообщалось о вызванных метотрексатом у людей олигоспермии, менструальной дисфункции и аменорее во время терапии или в течение непродолжительного периода после ее прекращения. Имеются сообщения о нарушении детородной функции вследствие влияния метотрексата на сперматогенез и овогенез во время лечения. В большинстве случаев эти эффекты обратимы после прекращения терапии.

Тератогенность, влияние на репродуктивную функцию

Применение метотрексата у людей во время беременности способно вызывать проявления эмбриотоксичности, спонтанные аборт, пороки развития плода. В связи с этим женщины детородного возраста должны быть должным образом проинформированы о риске возможного влияния терапии препаратом на репродуктивную функцию, потери беременности и врожденных пороков развития (см. раздел 4.6.). Отсутствие беременности должно быть подтверждено перед началом применения препарата Метотрексат-Келун-Казфарм.

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Метотрексат-Келун-Казфарм и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его окончания (см. раздел 4.6.).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 мл раствора, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оксид азота

Использование оксида азота усиливает действие метотрексата в отношении метаболизма фолатов, что приводит к повышению токсичности и проявляется такими эффектами, как тяжелая непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Выраженность данных эффектов может быть снижена путем введения препаратов фолиниевой кислоты (например, кальция фолината). Тем не менее, следует избегать сочетанного применения метотрексата и оксида азота.

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Регулярное употребление алкоголя и применение дополнительно гепатотоксичных лекарственных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности препарата. За пациентами, применяющими совместно другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев совместного применения гематотоксичных лекарственных препаратов (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематологической токсичности метотрексата.

При сочетании лефлуномида и метотрексата может возрастать частота развития панцитопении и гепатотоксичности.

При одновременном применении с метотрексатом ретиноидов (таких как ацитретин, этре-

тинат) возрастает риск гепатотоксичности.

Антибиотики

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

Антибиотики, принимаемые внутрь

При приеме внутрь такие антибиотики как тетрациклины, хлорамфеникол, невсасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию метотрексата за счет угнетения кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

Препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы

Метотрексат связывается с белками плазмы, причем связанный метотрексат может замещаться другими препаратами, связывающимися с белками (такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфеникол, аминобензойная кислота, противовоспалительные препараты), что в случае одновременного применения может приводить к усилению токсичности метотрексата.

Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и другие нестероидные противовоспалительные препараты

Пробенецид, слабые органические кислоты (такие как петлевые диуретики) и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и, соответственно, увеличивать его концентрацию в плазме, что может приводить к увеличению гематологической токсичности. Риск увеличения токсичности также возникает при комбинации даже низких доз метотрексата и НПВП или салицилатов.

Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг

В случае применения препаратов, способных воздействовать на костный мозг (в т.ч. как нежелательное явление) (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного нарушения кроветворения.

Препараты, вызывающие дефицит фолатов

Одновременное применение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма, сульфаметоксазола) с метотрексатом может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при дефиците фолиевой кислоты.

Фолатсодержащие препараты

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

Противоревматические препараты

Как правило, при одновременном применении метотрексата с другими противоревматическими препаратами (такими, как препараты золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) усиление токсического действия метотрексата не наблюдается.

Сульфасалазин

Комбинация метотрексата с сульфасалазином может повышать эффективность метотрексата и, как результат, усиливать нежелательные явления ввиду подавления сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты. Однако, такие нежелательные явления наблюдались лишь в отдельных редких случаях в ходе нескольких исследований.

Меркаптопурин

Метотрексат повышает концентрацию меркаптопурина в плазме, поэтому при одновременном применении метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы.

Ингибиторы протонного насоса

Совместное с метотрексатом применение омепразола приводило к увеличению времени выведения метотрексата почками. Сообщалось об одном случае снижения выведения почками метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата при сочетанном применении метотрексата и пантопразола, что сопровождалось миалгией и тремором.

Теofilлин

Метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. В связи с этим при совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию теофиллина в плазме.

Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления в больших количествах напитков, содержащих кофеин и теофиллин (в т.ч. кофе, черный чай, содержащие кофеин безалкогольные напитки).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Метотрексат-Келун-Казфарм и в течение по мень-

шей мере 6 месяцев после его окончания.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы лечащим врачом о риске пороков развития плода, связанных с лечением метотрексатом. Перед началом терапии препаратом Метотрексат-Келун-Казфарм у женщин детородного возраста должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных. Данный тест следует также проводить в случае необходимости в течение всего периода лечения метотрексатом (после каждого незащищенного контакта).

Женщины детородного возраста должны быть проконсультированы относительно предохранения и планирования беременности.

Неизвестно, проникает ли метотрексат в сперму. Поскольку метотрексат может проявлять генотоксическое действие, мужчинам следует воздерживаться от донорства спермы во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания.

Беременность

Препарат Метотрексат-Келун-Казфарм противопоказан во время беременности.

В случае наступления беременности во время лечения метотрексатом или в течение шести месяцев после его окончания, должна быть проведена врачебная оценка риска неблагоприятного воздействия лечения на плод; для подтверждения нормального развития плода должно быть проведено соответствующее инструментальное ультразвуковое исследование.

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность метотрексата, особенно в первом триместре беременности. При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о вызванных метотрексатом смерти плода, спонтанном прерывании беременности и/или врожденных пороках развития (в т.ч. черепно-лицевых, кардиоваскулярных, центральной нервной системы, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом до оплодотворения наблюдалось нормальное течение беременности.

Лактация

Метотрексат выделяется с грудным молоком, поэтому, ввиду риска для младенца, следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения препаратом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Метотрексат способен воздействовать на центральную нервную систему (вызывая такие симптомы как ощущение усталости, сонливость, головокружение) и, таким образом, от-

рицательно влиять на способность управлять автомобилем, использовать механизмы и выполнять другие действия, требующие быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными возможными нежелательными реакциями при применении метотрексата являются подавление функции костного мозга, легочная токсичность, гепатотоксичность, почечная и нейротоксичность, тромбоэмболические осложнения, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении метотрексата (градация «очень часто») являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диспепсия, боли в брюшной полости, тошнота, потеря аппетита, изменение результатов функциональных тестов печени, включая повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и концентрации билирубина). Другие нежелательные реакции (градация «часто») – нарушения со стороны системы кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), головная боль, чувство усталости, сонливость, пневмония, а также интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождаемый эозинофилией, язвы ротовой полости, диарея, экзантема, эритема и прурит.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже в таблице 1, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении метотрексата

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
		фарингит	инфекции (включая реактивацию хронических инфекций, находящихся в неактивной		

			фазе)		
			сепсис		
			КОНЪЮНКТИВ		
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>					
				сообщалось об единичных случаях развития лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
	лейкопения	панцитопения		агранулоцитоз	эозинофилия
	анемия			тяжелое угнетение функции костного мозга	
	тромбоцитопения			лимфопролиферативные нарушения (единичные случаи развития лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом)	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
			аллергические реакции		
			анафилактический шок		

			гипогам- маглобулине- мия		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
		прогрессиро- вание сахар- ного диабета			
<i>Психические нарушения</i>					
		депрессия	изменения настроения		
		спутанность сознания			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	головная боль	головокру- жение		боль	энцефалопатия/лейко- энцефалопатия
	чувство усталости			мышечная слабость или парестезия/ гипестезия	
	сонливость			нарушение вкусовых ощущений (металличес- кий привкус)	
				судороги	
				менингизм	
				острый асеп- тический менингит	
				паралич	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
			нарушения зрения	ухудшение зрения	
				ретинопатия	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
			перикардит		
			перикарди- альный вы- пот		
			перикарди- альная там- понада		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
			снижение артериаль- ного давле- ния		
			тромбоэм- болические		

			нарушения		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
	пневмония		легочный фиброз		носовое кровотечение
	интерстициальный альвеолит/ пневмонит, часто сопровождаемые эозинофилией (симптомы, указывающие на потенциально серьезный интерстициальный пневмонит: сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка)		пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>		легочное альвеолярное кровотечение
			затрудненное дыхание		
			бронхиальная астма		
			плевральный выпот		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
стоматит	язвы в полости рта	язвенные поражения и кровотечение желудочно-кишечного тракта	гингивит	гематемезис	
диспепсия	диарея	энтерит		гематорея	
тошнота		рвота		токсический мегаколон	
потеря аппетита		панкреатит			
боль в брюшной полости					
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
изменение результатов функциональных тестов печени (по-		цирроз	острый гепатит	печеночная недостаточность	

вышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина)					
		фиброз и жировое перерождение печени			
		снижение концентрации сывороточного альбумина			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
	экзантема	фотосенсибилизация	повышенная пигментация	синдром Стивенса-Джонсона	шелушение кожи/экфолиативный дерматит
	эритема	облысение	акне	токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	
	кожный зуд	увеличение ревматических узлов	петехии	усиление пигментации ногтей	
		кожные язвы	экхимоз	острые паронихии	
		<i>Herpes zoster</i>	аллергический васкулит	фурункулез	
		васкулит		телеангиэктазия	
		герпетиформные высыпания на коже			
		крапивница			
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
		артралгия	«стрессовый» перелом		остеонекроз челюсти (сопутствует лимфопролиферативным нарушениям)
		миалгия			
		остеопороз			

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
		воспаление и изъязвление мочевого пузыря	почечная недостаточность		протеинурия
		нарушение почечной функции	олигурия		
		нарушение мочеиспускания	анурия		
			нарушения электролитного баланса		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
		воспаление и изъязвление влагалища		утрата полового влечения	
				импотенция	
				гинекомастия	
				олигоспермия	
				нарушения менструального цикла	
				вагинальные выделения	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
			лихорадка	локальные повреждения после подкожного введения (формирование стебельного абсцесса, липодистрофия)	астения
			ухудшение заживления ран		некроз тканей в месте введения
					отек

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота и тяжесть нежелательных реакций зависят от дозы и частоты применения препарата. Однако, тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо регулярно с короткими интервалами про-

водить врачебное обследование пациентов, применяющих метотрексат.

При применении подкожно метотрексат показывает хорошую местную переносимость: при таком способе введения наблюдались лишь умеренные кожные реакции (такие как ощущение жжения, эритема, отек, изменение цвета тканей, зуд, сильный зуд, боль), выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы крове-

творения.

Лечение

Специфическим антидотом, нейтрализующим нежелательное токсическое действие метотрексата, является фолиниевая кислота.

В случае передозировки в течение 1 часа после введения метотрексата (по возможности немедленно) должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза препарата фолиниевой кислоты (например, кальция фолината), равная или превышающая дозу метотрексата. Далее по мере необходимости введение препаратов фолиниевой кислоты должно быть продолжено до достижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10^{-7} моль/л.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA01

Механизм действия

Антагонист фолиевой кислоты, цитотоксический препарат – антиметаболит. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик одноуглеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), и таким образом ингибирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Наряду с противоопухолевым обладает иммуносупрессивным действием.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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, в которой метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

При применении в малых дозах проникает в спинномозговую жидкость в минимальном количестве.

Биотрансформация

Около 10 % введенной дозы метаболизируется в печени, основной метаболит – 7-гидроксиметотрексат, также обладающий фармакологической активностью.

Элиминация

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

Выводится преимущественно в неизменном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Около 5–20 % метотрексата и 1–5 % 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью (с последующей значительной реабсорбцией в кишечнике).

Почечная недостаточность

Выведение метотрексата у пациентов с нарушением функции почек значительно замедлено.

Печеночная недостаточность

Неизвестно, замедлено ли выведение метотрексата при недостаточной функции печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия хлорид

натрия гидроксид

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не следует смешивать метотрексат с другими лекарственными препаратами и растворителями.

6.3. Срок годности (срок хранения)

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.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,75 мл, 1 мл, 1,5 мл или 2 мл раствора для инъекций во флаконы из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка и пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) в картонную пачку.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Казахстан

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Телефон: 8 (727) 312-14-01

Электронная почта: kelun_reg@mail.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан, Российская Федерация

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Республика Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, 1147

Телефон: 8 (727) 312-14-01

Электронная почта: kelun_reg@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-
РЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <https://www.eec.eaeunion.org/>.