УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «21»____01____2025 г.
№N082992, N082993, N082994,
N082996, N082997, N082998,
N082999, N083000, N083001, N083002

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Методжект, раствор для подкожного введения 50 мг/мл, 7.5 мг/0.15 мл, 10 мг/0.2 мл, 12.5 мг/0.25 мл, 15 мг/0.3 мл, 17.5 мг/0.35 мл, 20 мг/0.4 мл, 22.5 мг/0.45 мл, 25 мг/0.5 мл, 27.5 мг/0.55 мл, 30 мг/0.6 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Метотрексат

2.2. Качественный и количественный состав

1 мл раствора содержит

активное вещество - 50 мг метотрексата (в виде динатрия метотрексата 54.84 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид, натрия гидроксид для коррекции pH.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения

Прозрачный раствор желто-коричневого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- ревматоидный артрит у взрослых пациентов
- полиартикулярный вариант тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
- тяжелые, рефрактерные инвалидизирующие формы псориаза, не поддающиеся лечению другими видами терапии, такими как фототерапия, PUVA, ретиноиды
- тяжелый псориатический артрит у взрослых пациентов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Важное предупреждение о дозировании метотрексата (Методжекта)

При лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза

и псориатического артрита метотрексат (Методжект) следует применять только один раз в неделю. Ошибки в дозировании при применении метотрексата (Методжекта) могут привести к серьезным нежелательным реакциям, в том числе к летальным исходам. Необходимо внимательно прочитать данный раздел общей характеристики лекарственного препарата.

Метотрексат должен назначаться врачами, имеющими знания о рисках терапии метотрексатом и опыт применения метотрексата.

При применении Методжекта в форме автоинжектора пациенты могут сами делать подкожные инъекции.

При применении Методжекта в форме предварительно заполненного шприца подкожные инъекции должны проводиться медицинскими работниками. В отдельных случаях лечащий врач может разрешить пациенту самостоятельно проводить подкожные инъекции.

Для самостоятельного введения Методжекта пациенты должны быть обучены правильной технике подкожных инъекций. Первое самостоятельное подкожное введение Методжекта в форме автоинжектора или в форме предварительно заполненного шприца следует провести под непосредственным наблюдением врача. Методжект вводится подкожно **1 раз в неделю**.

Пациента следует четко проинформировать о применении препарата только **один раз в неделю**. Рекомендуется назначить определенный день недели для проведения инъекции.

Выведение метотрексата из организма снижено у пациентов с патологическим накоплением жидкости в интерстициальных пространствах, таких как асцит или плевральный выпот. Таким пациентам требуется особенно тщательный контроль в отношении развития токсичности и снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение введения метотрексата (см. разделы 5.2 и 4.4).

Дозирование у взрослых пациентов с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7.5 мг метотрексата **один раз в неделю**, вводимая подкожно. В зависимости от активности заболевания и переносимости метотрексата начальную дозу можно постепенно увеличивать на 2.5 мг в неделю. Как правило, нельзя превышать еженедельную дозу метотрексата 25 мг. Дозы, превышающие 20 мг/неделю, связаны со значительным увеличением нежелательных реакций, особенно с угнетением кроветворения. Ответ на лечение можно ожидать примерно через 4–8 недель. После достижения терапевтически желаемого результата дозу метотрексата следует постепенно снижать до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дозирование у детей и подростков до 16 лет с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Рекомендуемая доза метотрексата для подкожного введения составляет 10–15 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) **один раз в неделю**. При недостаточной эффективности лечения еженедельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² ППТ **один раз в неделю**. Увеличение дозы лекарственного препарата требует увеличения интенсивности врачебного наблюдения.

Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом должны наблюдаться у ревматолога, специализирующегося в терапии детей и подростков.

Применение 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 у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести подкожно тест-дозу 5–10 мг метотрексата для выявления идиосинкразических 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 может приводить к значительному увеличению нежелательных реакций, особенно к угнетению кроветворения. Ответ на лечение обычно можно ожидать примерно через 2–6 недель. При достижении терапевтически желаемого результата дозу метотрексата следует постепенно снижать до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Максимальная недельная доза

При необходимости доза метотрексата должна быть увеличена, но, как правило, не должна превышать максимальную рекомендуемую еженедельную дозу 25 мг. В некоторых исключительных случаях может быть клинически оправдана более высокая доза метотрексата, но она не должна превышать максимальную еженедельную дозу метотрексата 30 мг по причине значительного возрастания токсичности.

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 применять нельзя. Все противопоказания перечислены в разделе 4.3.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Метотрексат следует назначать с большой осторожностью пациентам с имеющимися значительными нарушениями функции печени или в анамнезе, особенно если они вызваны чрезмерным употреблением алкоголя. Если уровень билирубина >5 мг/дл (85.5 мкмоль/л), метотрексат противопоказан. Все противопоказания перечислены в разделе 4.3.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата из-за снижения функции печени и почек, а также снижения запасов фолатов, которые развиваются с возрастом.

Применение у пациентов с патологическим накоплением жидкости в интерстициальных пространствах, таких как асцит или плевральный выпот

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в интерстициальных пространствах, таких как асцит или плевральный выпот, период полувыведения метотрексата может быть увеличен в 4 раза по сравнению нормальными показателями, поэтому пациентам с асцитом или плевральным выпотом может потребоваться

снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение лечения Методжектом (см. разделы 5.2 и 4.4).

Способ применения

Лекарственный препарат предназначен только для однократного применения.

Методжект вводится подкожно.

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

Примечание:

При переводе пациента с перорального приема метотрексата на подкожное введение может потребоваться снижение дозы лекарственного препарата из-за более высокой биодоступности метотрексата при подкожном введении.

Может быть рассмотрено добавление фолиевой кислоты к терапии метотрексатом в соответствии с действующими рекомендациями.

Инструкция по применению Методжекта

Применение Методжекта в предварительно заполненном шприце

Подходящие места для инъекции:

- верхняя часть бедра
- живот, кроме области пупка.

1. Обработать место инъекции и область вокруг него дезинфицирующим средством.
2. Снять защитный пластиковый колпачок с иглы.
3. Создать кожную складку, осторожно сжимая большим и указательным пальцем область в месте инъекции. Складку необходимо удерживать до тех пор, пока из неё не будет извлечена игла после завершения инъекции.
4. Полностью ввести иглу в кожную складку под углом 90 градусов.
5. Медленно надавить на поршень и ввести лекарственный препарат. Извлечь иглу из кожной складки под тем же углом 90 градусов.

Применение Методжекта в автоинжекторе

Подходящие места для инъекции:

- верхняя часть бедра
- нижняя часть живота, на расстоянии не менее 5 см от пупка

1. Обработать выбранное место инъекции и область вокруг него дезинфицирующим средством.
2. Аккуратно снять полупрозрачный колпачок, не сгибая и не перекручивая его при снятии. Колпачок следует выбросить. Допускается наличие внутри колпачка нескольких капель лекарственного препарата.
3. Расположить автоинжектор под углом 90 градусов к коже. Кожную складку формировать не обязательно.
4. Начать инъекцию, прижав автоинжектор до упора (первый щелчок указывает на начало инъекции).
5. Для завершения инъекции продолжать прижимать автоинжектор к коже до тех пор, пока:
    - не будет слышен второй щелчок вскоре после первого
    - или синий поршень остановится и заполнит смотровое окошко
    - или не пройдет 5 секунд.
6. Убрать автоинжектор от места инъекции под тем же углом 90 градусов.

7. Синий чехол автоматически закроет иглу и затем заблокируется.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.2)
- злоупотребление алкоголем
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. разделы 4.2 и 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-инфекция или другие иммунодефицитные состояния
- язвы ротовой полости и язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в стадии обострения
- беременность и кормление грудью (см. раздел 4.6)
- одновременная вакцинация 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.

Следует осуществлять надлежащее наблюдение за пациентами, проходящими терапию Методжектом для того, чтобы своевременно без задержки выявлять и оценивать признаки возможного токсического воздействия и нежелательных реакций метотрексата. Поэтому Методжект должен назначаться только врачом-специалистом, имеющим достаточные знания и опыт проведения терапии метотрексатом. Ввиду возможного развития тяжелых или даже летальных нежелательных 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 длительного 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

Приведенные ниже обследования необходимо проводить еженедельно в течение первых двух недель, затем каждые две недели в течение следующего месяца; впоследствии, в зависимости от уровня лейкоцитов и стабильности состояния пациента, но не реже одного раза в месяц в течение следующих шести месяцев и не реже одного раза в три месяца в последующий период. При увеличении дозы метотрексата должен решаться вопрос о необходимости более частого контроля. Особенно в отношении ранних признаков токсичности через короткие промежутки времени следует обследовать пациентов пожилого возраста.

1. Осмотр полости рта и горла на наличие изменений слизистой оболочки.

2. Развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов. Подавление кроветворения, вызванное метотрексатом, может произойти внезапно и при применении низких доз препарата. В случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение Методжектом и провести соответствующую сопроводительную терапию. Пациентам рекомендуется сообщать о любых признаках и симптомах, указывающих на развитие инфекции. Пациенты, применяющие одновременно с метотрексатом гемотоксичные лекарственные препараты (например, лефлуномид), должны находиться под тщательным наблюдением с контролем показателей крови и числа тромбоцитов.
3. Исследование функции печени: лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо прекратить, если присутствуют стойкие или выраженные отклонения показателей функции печени или фиброз печени, выявленный при проведении неинвазивных исследований или биопсии печени. Транзиторное повышение уровня трансаминаз в два-три раза, превышающее верхнюю границу нормы, отмечается у 13 - 20% пациентов. Стойкое повышение активности печеночных ферментов и/или снижение уровня альбумина крови может указывать на развитие тяжелой гепатотоксичности.
В случае стойкого повышения уровня печеночных ферментов должен быть рассмотрен вопрос о снижении дозы или прекращении терапии Методжектом.
Отклонения от нормы функциональных показателей печени могут не предшествовать гистологическим изменениям, фиброзу и, реже, циррозу печени. Имеются случаи нормальных значений трансаминаз при циррозе печени. Поэтому, для мониторинга состояния печени помимо функциональных печеночных тестов следует рассмотреть возможность проведения неинвазивных диагностических исследований.
Проведение биопсии печени следует рассматривать в индивидуальном порядке с учетом сопутствующих заболеваний пациента, анамнеза и рисков, связанных с биопсией.
Факторы риска гепатотоксичности включают чрезмерное употребление алкоголя в прошлом, стойкое повышение уровня печеночных ферментов, заболевания печени в анамнезе, наследственные заболевания печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, применение гепатотоксичных лекарственных препаратов или химических веществ, а также длительная терапия метотрексатом.
Во время лечения метотрексатом не следует назначать дополнительно гепатотоксичные лекарственные средства, за исключением случаев явной необходимости. Следует избегать употребления алкоголя (см. раздел 4.3 и 4.5). У пациентов, принимающих другие гепатотоксичные препараты, следует тщательно контролировать уровень печеночных ферментов.
Повышенную осторожность следует соблюдать пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом, поскольку на фоне терапии метотрексатом в единичных случаях развивался цирроз печени без повышения активности трансаминаз.
4. Контроль функции почек должен осуществляться с помощью функциональных почечных проб и анализа мочи (см. разделы 4.2 и 4.3).
Поскольку метотрексат выводится в основном через почки, в случае наличия почечной недостаточности следует ожидать повышения уровня метотрексата в плазме крови, что может приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций.
В случаях возможного снижения функции почек (например, у пациентов пожилого возраста), контрольные обследования следует проводить чаще. Это также относится к

одновременному применению с лекарственными препаратами, которые оказывают влияние на выведение метотрексата, вызывают поражение почек (например, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты) или могут потенциально привести к нарушению кроветворения. Обезвоживание также может усилить токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы: особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, при этом в случае необходимости должны быть проведены соответствующие исследования.

Патологические изменения со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены приема метотрексата. Симптомы поражения органов дыхания (особенно сухой непродуктивный кашель) или неспецифический пневмонит, возникающие на фоне терапии метотрексатом, могут указывать на потенциально опасное поражение легких и требуют прерывания лечения метотрексатом и тщательного обследования. Может развиваться острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто сопровождающийся эозинофилией, имеются сообщения о летальных случаях. Клинические проявления поражения легких, вызванного метотрексатом, разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия и наличие инфильтрата в легких на рентгенограмме, при этом следует исключить наличие инфекций. Патологические изменения в легких, вызванные метотрексатом, не всегда полностью обратимы. Поражение легких может возникать при применении метотрексата в любых дозах.

Также имеются сообщения о развитии легочных альвеолярных кровотечений при применении метотрексата по ревматологическим и связанным с ними показаниям. Эти осложнения также могут быть связаны с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо проведение срочного обследования для подтверждения диагноза.

6. Метотрексат может ослаблять реакцию на вакцинацию и изменять результаты иммунологических тестов, ввиду его влияния на иммунную систему. Повышенная осторожность 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 данных заболеваний. Во время лечения метотрексатом необходимо отказаться от иммунизации живыми вакцинами.

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

В редких случаях при одновременном применении с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты, таких как триметоприм, сульфаметоксазол, отмечалось развитие острой мегалобластной панцитопении.

На фоне терапии метотрексатом могут вновь развиться лучевые дерматиты и солнечные ожоги (реакция «радиационной памяти»). Псориатические поражения могут усилиться при одновременном воздействии ультрафиолетовых лучей и терапии метотрексатом.

Выведение метотрексата из организма снижено у пациентов с патологическим накоплением жидкости в интерстициальных пространствах, таких как асцит или плевральный выпот. Таким пациентам требуется особенно тщательный контроль в

отношении токсичности и снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение терапии метотрексатом. Плевральный выпот и асцит следует дренировать перед началом лечения метотрексатом (см. раздел 5.2).
Диарея и язвенный стоматит могут быть следствием токсического воздействия метотрексата и потребовать перерыва в терапии, иначе возможно развитие геморрагического энтерита и летальный исход вследствие кишечной перфорации.
Витаминные препараты или другие препараты, содержащие фолиевую кислоту, фолинаты или их производные, могут снижать эффективность метотрексата.
При псориазе метотрексат назначают при тяжелых, упорных, инвалидизирующих формах заболевания, устойчивых к другим видам терапии, только после консультации врача-дерматолога и когда диагноз подтвержден данными биопсии.
При лечении метотрексатом онкологических пациентов были зарегистрированы случаи энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии, развитие которых нельзя исключить при лечении метотрексатом пациентов по неонкологическим показаниям.
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
Имеются сообщения о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получавших метотрексат, чаще всего в комбинации с другими иммунодепрессантами. При дифференциальной диагностике вновь появившихся или ухудшении имеющихся неврологических симптомов у пациентов с иммуносупрессией следует учитывать ПМЛ, потому что он может приводить к летальному исходу.
Фертильность и репродуктивная система
Фертильность
Имеются сообщения о том, что метотрексат может вызывать олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею во время терапии и в течение непродолжительного времени после ее окончания, а также может вызывать нарушения фертильности, влияя на сперматогенез и овогенез в период его применения. Данные эффекты являются обратимыми после прекращения лечения метотрексатом.
Тератогенность/Репродуктивный риск
Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборты и пороки развития плода. Следовательно, с женщинами детородного возраста следует обсудить все возможные риски в отношении репродуктивной функции, прерывания беременности и врожденных пороков развития плода (см. раздел 4.6).
Перед применением Методжекта необходимо подтвердить отсутствие беременности. Во время лечения, а также в течение, по меньшей мере, шести месяцев после прекращения терапии женщинам детородного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции.
Рекомендации по контрацепции для мужчин см. в разделе 4.6.
Натрий
В разовой дозе данного лекарственного препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), поэтому можно считать, что препарат практически не содержит натрия.
Применение у детей
Применение Методжекта у детей младше 3 лет не рекомендуется из-за ограниченности данных о безопасности и эффективности метотрексата в данной возрастной группе (см. раздел 4.2).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оксид азота

Применение оксида азота усиливает влияние метотрексата на метаболизм фолатов, что приводит к повышенной токсичности метотрексата в виде тяжелой непредвиденной миелосупрессии и стоматита. Хотя этот эффект может быть уменьшен путем введения фолината кальция (натрия), следует избегать одновременного применения оксида азота и метотрексата.

Алкоголь, гепатотоксические, гемотоксические лекарственные препараты

Вероятность проявления гепатотоксического действия метотрексата возрастает при регулярном употреблении алкоголя, а также при одновременном применении других гепатотоксичных лекарственных препаратов (см. раздел 4.4). Пациенты, одновременно принимающие другие гепатотоксичные лекарственные препараты (например, лефлуномид), должны находиться под тщательным врачебным наблюдением. Это также следует учитывать при одновременном назначении гемотоксичных препаратов (лефлуномид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды). При одновременном назначении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

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

Пероральные антибиотики

Пероральные антибиотики, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и местные антибиотики широкого спектра действия, могут нарушать энтерогепатическую циркуляцию метотрексата путем подавления микрофлоры кишечника или бактериального метаболизма.

Антибиотики

Такие антибиотики, как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин, цефалотин, в отдельных случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, что может привести к увеличению его концентрации в крови и, таким образом, к повышению риска развития гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Лекарственные препараты с высокой степенью связывания с белками плазмы

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

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 повышения токсичности возникает при комбинации низких доз метотрексата с нестероидными противовоспалительными препаратами или салицилатами.

Лекарственные препараты, оказывающие неблагоприятное воздействие на костный мозг

В случае применения препаратов, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на костный мозг (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), необходимо обратить внимание на возможность тяжелого угнетения кроветворения.

Лекарственные препараты, вызывающие дефицит фолиевой кислоты

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

Препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолинаты

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

Другие противоревматические лекарственные препараты

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

Циклоспорин

Циклоспорин может усиливать эффективность и токсичность метотрексата. Существует повышенный риск нарушения функции почек. Кроме того, имеется взаимосвязь между совместным назначением двух препаратов и чрезмерной иммуносупрессией и связанных с ней осложнений.

Сульфасалазин

Хотя комбинация метотрексата с сульфасалазином может повышать эффективность метотрексата и, как следствие, усиливать нежелательные реакции, связанные с ингибированием синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином, такие нежелательные реакции в ряде исследований наблюдались лишь в редких случаях.

Меркаптопурин

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

Ингибиторы протонной помпы

Одновременное назначение с ингибиторами протонной помпы, такими как омепразол или пантопразол, может приводить к их взаимодействию: одновременное применение метотрексата и омепразола увеличивает время выведения метотрексата почками. В сочетании с пантопразолом в одном случае сообщалось о снижении почечной элиминации метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата, что сопровождалось миалгией и дрожью.

Теофиллин

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина, поэтому следует контролировать концентрацию теофиллина при одновременном применении с метотрексатом.

Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки

Во время лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления кофеин- и теофиллинсодержащих напитков (кофе, кофеинсодержащие безалкогольные напитки, черный чай).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/Контрацепция у женщин

При лечении метотрексатом женщинам детородного возраста следует избегать наступления беременности, поэтому во время лечения Методжектом и в течение, по меньшей мере, 6 месяцев после его завершения женщины должны пользоваться эффективными методами контрацепции (см. раздел 4.4). Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития плода, связанных с приемом метотрексата, и отсутствие беременности должно быть подтверждено с помощью соответствующих тестов на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторно проводить по мере необходимости (например, после любого перерыва в контрацепции). Женщинам детородного возраста необходимо проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

Контрацепция у мужчин

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. В исследованиях на животных было показано, что метотрексат является генотоксичным веществом, 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 применении низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю) мужчинами-партнерами. Недостаточно данных для оценки рисков пороков развития плода или выкидыша у женщин после воздействия более высоких доз метотрексата на организм мужчины-партнера.

В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам и их партнерам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения применения Методжекта. Пациентам мужского пола не рекомендуется быть донорами спермы во время терапии или в течение 3 месяцев после прекращения лечения Методжектом.

Беременность

Прием метотрексата по неонкологическим показаниями противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). При наступлении беременности во время терапии метотрексатом и в период до шести месяцев после завершения терапии, пациентке необходимо получить медицинскую консультацию относительно риска неблагоприятного воздействия на плод, связанного с лечением, провести ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных метотрексат показал репродуктивную токсичность, особенно в течение первого триместра беременности (см. раздел 5.3).

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

Метотрексат является мощным человеческим тератогеном, вызывающим повышенный риск спонтанных абортов, внутриутробной задержки роста и врожденных пороков развития в случае применения во время беременности.

- Сообщалось о развитии спонтанных абортов у 42.5% беременных женщин, подвергшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю), по

сравнению с 22.5% у пациенток с соответствующими заболеваниями, получавших лекарственные препараты, отличные от метотрексата.
- Серьезные пороки развития отмечены у 6.6% живых новорожденных от женщин, подвергшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности, по сравнению с примерно 4% живых новорожденных от пациенток, которые получали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.
Получено недостаточно данных относительно применения метотрексата во время беременности в дозах выше 30 мг/неделю, но более высокая частота возникновения спонтанных абортов и врожденных пороков развития являются ожидаемыми.
Сообщалось о нормальном течении беременности при прекращении терапии до наступления беременности.
Период лактации
Метотрексат проникает в грудное молоко. 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 приема препарата следует прекратить грудное вскармливание.
Фертильность
Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, 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 (таких, как утомляемость и головокружение), Методжект является лекарственным препаратом, оказывающим незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции
Краткая характеристика профиля безопасности
К наиболее серьезным нежелательным реакциям метотрексата относятся угнетение костного мозга, легочная токсичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, тромбоэмболические осложнения, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.
Наиболее распространенными (очень часто) нежелательными реакциями при приеме 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 аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), билирубина, щелочной фосфатазы. Другие часто встречающиеся нежелательные реакции включают лейкопению, анемию, тромбоцитопению, головную боль, повышенную утомляемость, сонливость, пневмонию, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией, язвы в ротовой полости, диарею, экзантему, эритему и зуд.

Наиболее значимыми нежелательными реакциями являются угнетение кроветворения и желудочно-кишечные расстройства.
Для распределения нежелательных реакций в соответствии с частотой их возникновения используется следующая классификация:
Очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100 - <1/10), нечасто (≥1/1 000 - <1/100), редко (≥1/10 000 - <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 латентной хронической инфекции), сепсис, конъюнктивит
Новообразования (доброкачественные и злокачественные, неуточненные, включая полипы и кисты)
Очень редко: лимфома (см. «Описание» ниже).
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем
Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения
Нечасто: панцитопения
Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение костного мозга, лимфопролиферативные заболевания (см. «Описание» ниже)
Неизвестно: эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы
Редко: аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия
Нарушения обмена веществ и питания
Нечасто: развитие сахарного диабета
Нарушения со стороны психики
Нечасто: депрессия, спутанность сознания
Редко: изменение настроения
Нарушения со стороны нервной системы
Часто: головная боль, повышенная утомляемость, 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: ослабленное зрение, ретинопатия
Нарушения со стороны сердца
Редко: перикардит, перикардиальный 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/пневмонит, часто с сопутствующей эозинофилией. Симптомами, указывающими на потенциально тяжелое поражение легких (интерстициальный пневмонит), являются сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка.

Редко: фиброз легких, 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 ротовой полости, диарея
Нечасто: язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта, энтерит, рвота, панкреатит
Редко: гингивит
Очень редко: гематемезис, мелена, токсический мегаколон
Нарушения со стороны печени
Очень часто: повышение уровня ферментов печени (АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы) и билирубина
Нечасто: цирроз, фиброз и жировая дистрофия печени, снижение сывороточного альбумина
Редко: острый гепатит
Очень редко: печеночная недостаточность
Нарушения со стороны 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, акне, петехии, экхимозы, аллергический васкулит
Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), усиление пигментных изменений ногтей, острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазии
Неизвестно: шелушение кожи/эксфолиативный дерматит
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани
Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз
Редко: стрессовый перелом
Неизвестно: остеонекроз челюсти (вторичный на фоне лимфопролиферативных заболеваний)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Нечасто: воспаление и образование язв в мочевом пузыре, нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания
Редко: почечная недостаточность, олигурия, анурия, электролитные нарушения
Неизвестно: протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез
Нечасто: воспаление и образование язв во влагалище
Очень редко: снижение 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 инъекции при подкожном введении (относится только к Методжекту в предварительно заполненном шприце)
Частота неизвестна: астения, некроз в месте инъекции, отек.

Описание отдельных нежелательных реакций
Частота и тяжесть нежелательных реакций зависят от дозы и частоты введения препарата. Однако, тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, принимающие метотрексат, находились под регулярным медицинским наблюдением.
Лимфома/лимфопролиферативные нарушения: сообщалось об отдельных случаях развития лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали 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 лекарственного средства с целью обеспечения непрерывной оценки соотношения «польза–риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.
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:
Фолинаты (кальция или натрия) являются специфическим антидотом для нейтрализации токсического действия метотрексата. При случайной передозировке в течение первого часа после введения метотрексата должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза фолината, равная или превышающая дозу метотрексата, далее введение фолинатов 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 прерывистых курсов гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты другие. Метотрексат.
Код АТХ L04AX03
Механизм действия
Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, принадлежит к классу цитотоксических средств, также известных как антиметаболиты. Он действует путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, и таким образом, подавляет синтез 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 эффекты влияют на повышение в участках воспаления внеклеточной концентрации аденозина, вызванное метотрексатом.

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/м^2 ППТ) биодоступность метотрексата, в среднем, составляет около 70%, но возможны значительные межиндивидуальные и внутрииндивидуальные колебания (25–100%). Максимальные концентрации препарата в крови достигаются 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 сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев.
При применении в низких дозах метотрексат проникает в спинномозговую жидкость лишь в минимальных количествах.
Окончательный период полувыведения составляет в среднем 6–7 ч и характеризуется высокой вариабельностью от 3 до 17 ч. У пациентов с патологическим накоплением жидкости (наличие плеврального выпота, асцита) период полувыведения может увеличиваться в 4 раза по сравнению с нормальными значениями.
Биотрансформация
Около 10% введенной дозы метотрексата метаболизируется в печени. Основным метаболитом является 7-гидроксиметотрексат.
Выведение
Метотрексат выводится преимущественно в неизмененном виде почками путем клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах.
Около 5–20% метотрексата и 1–5% 7-гидроксиметотрексата выводятся с желчью и подвержены выраженной энтерогепатической циркуляции.
Выведение препарата у пациентов с нарушенной функцией почек значительно замедлено.
Нет данных о замедлении выведения метотрексата при нарушении 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 стандартные исследования канцерогенности не проводились, а данные исследований хронической токсичности на грызунах противоречивы, метотрексат считается неклассифицируемым веществом в отношении его канцерогенности для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
Натрия гидроксид для регулирования pH
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

По причине отсутствия исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

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 °C.
Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 0.15 мл (7.5 мг), 0.20 мл (10 мг), 0.25 мл (12.5 мг), 0.30 мл (15 мг), 0.35 мл (17.5 мг), 0.40 мл (20 мг), 0.45 мл (22.5 мг), 0.50 мл (25 мг), 0.55 мл (27.5 мг) или 0.6 мл (30 мг) в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I ЕФ) с интегрированной иглой для подкожного. На шприц наклеена этикетка с отклеивающимся краем, предназначенным для разворачивания этикетки. По одному шприцу в контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.
По 0.15 мл (7.5 мг), 0.20 мл (10 мг), 0.25 мл (12.5 мг), 0.30 мл (15 мг), 0.35 мл (17.5 мг), 0.40 мл (20 мг), 0.45 мл (22.5 мг), 0.50 мл (25 мг), 0.55 мл (27.5 мг) или 0.6 мл (30 мг) в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального бесцветного стекла (тип I ЕФ) с интегрированной иглой для подкожного введения, который помещен в автоинжектор. На автоинжектор наклеена этикетка. 1 автоинжектор вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском 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

Способ обращения и утилизации должен соответствовать общепринятым правилам обращения с цитотоксическими препаратами в соответствии с местными требованиями. Беременные медицинские работники не должны работать с Методжектом.
Следует избегать попадания метотрексата на кожу или слизистые оболочки. В случае контакта с препаратом загрязненный участок необходимо немедленно промыть большим количеством воды.

Препарат предназначен только для однократного применения. Любую оставшуюся часть лекарственного препарата или его отходы следует утилизировать в соответствии с правилами, утвержденными в лечебном учреждении.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ
Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
Телефон: +49 4103 8006 0
Факс: +49 4103 8006 100
e-mail: contact@medac.de

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:
ТОО «Wedel pharma», г. Алматы, 050060,
ул. Манаша Козыбаева, д. 8, офис 54, телефон: +7 727 3957026,
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 г.
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 26.09.2018 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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