

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



### Метотрексат-Келун-Казфарм

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Метотрексат-Келун-Казфарм

**Международное непатентованное наименование:** метотрексат

**Лекарственная форма:** раствор для инъекций

#### Состав

*1 мл содержит:*

*Действующее вещество:* метотрексат 10,000 мг;

*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид 5,400 мг, натрия гидроксид 3,488 мг, вода для инъекций 983,112 мг.

#### Описание

Прозрачный раствор желтого цвета.

#### Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - антиметаболит

#### Код АТХ

L01BA01

#### Фармакологические свойства

##### Фармакодинамика

Антагонист фолиевой кислоты, цитотоксический препарат - антиметаболит. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), и таким образом ингибирует синтез ДНК. Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным 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 объясняется вызванным метотрексатом увеличением экстрацеллюлярной концентрации аденозина в местах воспаления.

МИНЗДРАВРОССИИ  
ЛП - 006294-25  
СОГЛАСОВАНО

### **Фармакокинетика**

Биодоступность при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении имеет близкие значения и составляет почти 100 %.

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 которых метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

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

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

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

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).

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

### **Показания к применению**

- Ревматоидный артрит в активной форме у взрослых пациентов;
- Полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме, 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 псориазического артрита у взрослых пациентов.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата;
- выраженная печеночная недостаточность;
- алкоголизм;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс менее 30 мл/мин);
- нарушения со стороны кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;
- иммунодефицит;
- тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекции;
- стоматит, язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- одновременное применение метотрексата в дозе  $>15$  мг/нед. с ацетилсалициловой кислотой;
- беременность и период грудного вскармливания;
- одновременная вакцинация живыми вакцинами;
- детский возраст до 3-х лет.

### **С осторожностью**

С осторожностью применяют препарат при наличии у пациента нарушения функции печени и почек, сахарного диабета, ожирения и предшествующей экспозиции гепатотоксическими препаратами, дегидратации, угнетения костномозгового кроветворения, плеврального или перитонеального выпота, паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной этиологии (в настоящее время или недавно перенесенных, включая недавний контакт с заболевшим), в т.ч. таких, как простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая форма), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый) в связи с риском развития тяжелого генерализованного заболевания; подагры (в т.ч. в анамнезе) или уратного нефроуролитиаза (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаления слизистой оболочки полости рта, рвоты, диареи, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенного колита, обструктивных заболеваний ЖКТ, предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (рН мочи менее 7), а также у детей и пожилых



пациентов.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Метотрексат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о вызванных метотрексатом смерти плода, врожденных уродствах.

Ограниченное применение у беременных женщин (42) привело к увеличению частоты (1:14) мальформаций (краниальных, кардиоваскулярных, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Женщинам во время лечения метотрексатом необходимо воздерживаться от беременности.

В случае, если женщина забеременела во время терапии метотрексатом, должна быть проведена оценка риска побочного воздействия лечения на плод.

Пациентам детородного возраста обоих полов следует применять надежные меры контрацепции в течение лечения метотрексатом и, как минимум, в течение 6 месяцев после его окончания.

Перед началом терапии метотрексатом у женщин детородного возраста должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое действие, женщинам, планирующим беременность, рекомендуется пройти консультацию у специалиста-генетика, причем, по возможности, еще до начала терапии; мужчинам должно быть рекомендовано рассмотреть возможность консервации спермы перед началом лечения.

Метотрексат выделяется с грудным молоком в количествах, опасных для ребенка, поэтому следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

### **Способ применения и дозы**

Препарат назначают подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Препарат следует использовать сразу после вскрытия.

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата. Метотрексат вводится **один раз в неделю**. Пациент обязательно должен быть информирован о том, что данный препарат вводится **один раз в неделю**. Рекомендуется назначить определенный день недели для инъекции.

Элиминация метотрексата снижается при наличии процессов накопления жидкости в

полостях (асцит, плевральный выпот). В таких случаях требуется более тщательный контроль нежелательных явлений и снижение дозы, или, в некоторых случаях, прекращение приема метотрексата.

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом:

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **1 раз в неделю** подкожно, внутримышечно или внутривенно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости метотрексата доза может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза не должна превышать 25 мг в неделю. Дозы, превышающие 20 мг, сопровождаются значительным увеличением частоты токсических эффектов, особенно, угнетением функции кроветворения. Ответ на лечение обычно наступает через 4-8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дети до 16 лет с полиартритной формой ювенильного хронического артрита:

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела **один раз в неделю**. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела **один раз в неделю**. Увеличение дозы лекарственного средства требует увеличения частоты врачебных осмотров. Из-за ограниченности данных о внутривенном применении у детей препарат при ювенильном артрите следует применять *внутримышечно*. Пациенты с ювенильным хроническим артритом должны наблюдаться у ревматолога, специализирующегося в терапии детей и подростков.

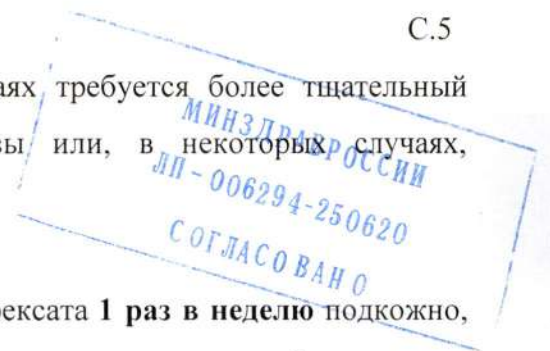
*Использование препарата у детей младше 3-х лет не рекомендуется из-за ограниченности данных о безопасности и эффективности препарата в данной возрастной группе.*

Пациенты 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 - 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю подкожно, внутримышечно или внутривенно. Дозу следует постепенно увеличивать, при этом максимальная доза в большинстве случаев не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. В целом, дозы, превышающие 20 мг, сопровождаются значительным увеличением частоты токсических эффектов, особенно, угнетением функции кроветворения. Ответ на лечение обычно наступает через 2-6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью:

Метотрексат должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной



недостаточностью. В зависимости от значения клиренса креатинина дозу Метотрексат следует корректировать в соответствии с нижеследующей таблицей:

| Клиренс креатинина, мл/мин | Доза метотрексата (% от обычной дозы)   |
|----------------------------|---|
| > 50                       | 100 %                                   |
| 20-50                      | 50 %                                    |
| < 20                       | Применение метотрексата противопоказано |

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно вызванными приемом алкоголя, метотрексат следует применять с большой осторожностью. При уровне билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

#### Пожилые пациенты

Следует применять с осторожностью, нередко необходима коррекция дозы в сторону снижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также пониженного запаса фолатов в организме.

#### Пациенты с патологическим накоплением жидкости в организме (плевральный выпот, асцит)

Поскольку время полувыведения метотрексата может увеличиваться до 4 раз в сравнении с нормой, пациенты с наличием патологического скопления жидкости в организме нуждаются в снижении дозы, а в некоторых случаях, и в отмене препарата.

#### **Побочные действия**

Наиболее частыми побочными эффектами при применении метотрексата являются подавление системы кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Для обозначения частоты эффектов далее применяются следующие градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

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

Часто: язвы в полости рта, диарея.

Нечасто: фарингит, энтерит, рвота, панкреатит.

Редко: гингивит, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Очень редко: гематемезис, кровотечение желудочно-кишечного тракта, токсический мегаколон.



*Со стороны кожных покровов и придатков кожи*

Часто: экзантема, эритема, кожный зуд.

Нечасто: фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узлов, Herpes zoster, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница.

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

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиэктазия.

*Общие реакции и реакции в месте введения*

Редко: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока; лихорадка, развитие инфекций, сепсис, ухудшение заживления ран, гипогаммаглобулинемия.

Очень редко: локальные реакции в месте введения: повреждения кожных покровов и окружающих тканей (стерильный абсцесс, липодистрофия).

*Нарушения метаболизма*

Нечасто: прогрессирование сахарного диабета.

*Со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость.

Нечасто: головокружение, изменение настроения, депрессия.

Очень редко: боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), ухудшение зрения, судороги, менингизм, паралич.

Частота неизвестна: энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия.

*Со стороны органов зрения*

Редко: конъюнктивит, нарушения зрения.

Очень редко: ретинопатия.

*Со стороны гепатобилиарной системы*

Очень часто: повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина).

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

Редко: острый гепатит.

Очень редко: печеночная недостаточность.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*

117781

Редко: перикардит, перикардиальный выпот, перикардиальная тампонада, снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения.

*Со стороны органов дыхания*

Часто: пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто сопровождаемые эозинофилией. Симптомы потенциально серьезного интерстициального пневмонита: сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка.

Редко: легочный фиброз, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, дыхательная недостаточность и бронхиальная астма, плевральный выпот.

Частота неизвестна: носовое кровотечение.

*Со стороны системы кровотока и лимфатической системы:*

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нечасто: панцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Частота неизвестна: эозинофилия.

*Со стороны мочевыделительной и репродуктивной систем*

Нечасто: воспаление и изъязвление мочевого пузыря и/или влагалища, нарушение почечной функции, нарушение мочеиспускания.

Редко: почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса.

Очень редко: вагинальные выделения, утрата полового влечения, гинекомастия, импотенция, олигоспермия, нарушения менструального цикла.

Частота неизвестна: протеинурия.

*Со стороны костно-мышечной системы*

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз.

Частота неизвестна: «стрессовый» перелом.

*Новообразования*

Очень редко: сообщалось об отдельных случаях развития лимфом, некоторые из которых регрессировали после прекращения терапии метотрексатом. В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает риск лимфом.

Частота и тяжесть побочных эффектов лечения метотрексатом зависит от дозы и частоты применения препарата. Однако, тяжелые побочные эффекты могут возникать и при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, применяющие метотрексат, регулярно с короткими интервалами проходили врачебное обследование.

При применении подкожно метотрексат показывает хорошую локальную переносимость: при таком способе введения наблюдались лишь умеренные кожные реакции,



выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.



### **Передозировка**

*Симптомы передозировки:* токсическое действие метотрексата в основном проявляется со стороны системы кроветворения.

*Лечение:* введение специфического антидота – кальция фолината (по возможности немедленно) 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 по мере необходимости введение кальция фолината должно быть продолжено до достижения уровня метотрексата в сыворотке крови ниже 10<sup>-7</sup> моль/л. В случае значительной передозировки для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах проводят гидратацию организма и подщелачивание мочи, что ускоряет выведение метотрексата. Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет прерывистый (периодического) гемодиализ с применением аппарата высокоскоростного диализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

#### Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Регулярное употребление алкоголя и применение одновременно с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата. За пациентами, применяющими другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение (лефлунамид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды), что повышает риск развития гематотоксичности метотрексата.

При одновременном назначении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

Комбинированная терапия метотрексатом и ретиноидами (например, ацитретин, этретинат) увеличивает риск гепатотоксичности.

#### Антибиотики для приема внутрь

Антибиотики, принимаемые внутрь (тетрациклины, хлорамфеникол и плохо всасывающиеся в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия), могут снижать абсорбцию метотрексата и нарушать его метаболизм вследствие подавления нормальной

микрофлоры кишечника или бактериального метаболизма.

#### 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 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 препаратами, связывающимися с белками, например, салицилатами, гипогликемическими средствами, диуретиками, сульфаниламидами, дифенилгидантоином, тетрациклинами, хлорамфениколом, парааминобензойной кислотой, снижающими кислотность желудка и препаратами из группы противовоспалительных препаратов, 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 воздействовать на костный мозг (в т.ч. как побочное действие) (например, сульфаниламиды, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность угнетения кроветворения.

#### Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

Одновременное назначение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма и сульфаметоксазола) может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность в назначении таких препаратов во избежание развития дефицита фолиевой кислоты.

#### Другие противоревматические лекарственные средства

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

#### Сульфасалазин

117781

Комбинация метотрексата с сульфасалазином может повышать эффективность 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 протонного насоса

При одновременном назначении ингибиторов протонного насоса (омепразол, пантопразол) может измениться выведение метотрексата. Одновременное применение метотрексата и омепразола увеличивает время выведения метотрексата. Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата, что сопровождалось миалгией и дрожью.

#### Теofilлин

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина, в связи с чем концентрация теофиллина в крови при одновременном применении с метотрексатом должна отслеживаться.

#### Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления в больших количествах кофеин- и теофиллинсодержащих напитков (кофе, содержащие кофеин напитки, черный чай).

Витаминные препараты и другие лекарственные средства, содержащие фолиевую кислоту или их производные, могут снизить терапевтический эффект метотрексата.

### **Фармацевтическая несовместимость**

Не следует смешивать метотрексат с другими лекарственными средствами и растворителями.

### **Особые указания**

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат должен применяться не ежедневно, а **один раз в неделю**.

За проходящими терапию метотрексатом пациентами должно осуществляться надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

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

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

Применение препарата у детей до 3 лет не рекомендовано ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности лечения этой группы пациентов.

#### 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 необходимости — 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.

В случае повышения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена.

1. Обследование слизистой 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 малых дозах. В любом случае значительного снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациенты, одновременно применяющие препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей (форменных элементов) крови, включая число 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 обследований, или биопсии печени, 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 печеночной токсичности.

Целесообразность проведения биопсии печени у больных псориазом связана с решением вопроса об эффективности рутинных химических анализов показателей печени или исследования пропептида коллагена III типа для выявления и оценки гепатотоксичности. Соответствующая оценка должна проводиться индивидуально для каждого случая с дифференциацией пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них факторов риска, таких как избыточное употребление алкоголя в анамнезе, устойчивое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственная предрасположенность к заболеваниям печени, сахарный диабет, ожирение, применение в анамнезе гепатотоксичных препаратов или препаратов, воздействующих на гемопоэз, длительное предшествующее применение метотрексата, либо применение метотрексата в кумулятивной дозе 1,5 г и более.

Контроль «печеночных» ферментов в сыворотке крови: у 13 - 20 % пациентов сообщалось о транзиторном 2-3-кратном превышении нормальных значений трансаминаз. В случае устойчивого повышения активности «печеночных» ферментов должен быть рассмотрен вопрос снижения дозы или прекращения лечения.

Ввиду возможного токсического воздействия препарата на печень пациентам во время лечения метотрексатом, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или, по крайней мере, существенно сократить употребления алкоголя.

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты, или препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), следует 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 проявлению тяжелых нежелательных побочных эффектов.

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 влиять на гемопоэз.

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), 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.

В случае заболевания легких необходимы быстрая постановка диагноза и отмена лечения. Развитие заболеваний органов дыхания, вызванных применением метотрексата, возможно при любых применяемых дозах препарата.

**В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!**

Метотрексат влияет на иммунную систему и, вследствие этого, может ухудшать ответ на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов. Особенная 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 заболевания.

Необходим отказ от иммунизации.

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.

Сообщалось о редких случаях развития острой мегалобластной панцитопении при совместном применении с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты (таких, как триметоприм/сульфаметоксазол).

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного облучения и УФ-облучения.

У больных 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 особо тщательного контроля токсичности, снижение дозы, а в некоторых случаях — отмена лечения метотрексатом. Перед началом терапии метотрексатом следует дренировать выпот из плевральной или брюшной полости.

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

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

У пациентов с псориазом метотрексат должен применяться только в случаях тяжелых, упорных, инвалидизирующих форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

Препарат содержит менее 1 мМоль натрия в одной дозе, т.е. практически свободен от натрия, что важно для пациентов, находящихся на натриевой диете.

Перед назначением препарата женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности, так как метотрексат эмбриотоксичен, и может вызывать аборт и дефекты плода. Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может приводить к снижению детородной функции во время лечения. Данные эффекты обратимы после отмены терапии.

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания.

Пациенты детородного возраста и их партнеры должны быть надлежащим образом проинформированы о возможных рисках в отношении детородной функции и беременности, связанных с применением метотрексата.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

**Форма выпуска**

Раствор для инъекций, 10 мг/мл.

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 вкладывают в картонную пачку.

**Условия хранения**

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

2 года

Не применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, Республика Казахстан.

**Организация, принимающая претензии потребителей**

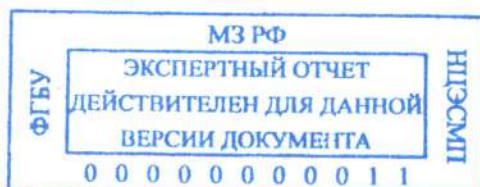
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, Республика Казахстан, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun\_reg@mail.ru

Исполнительный директор

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)



Сламулы Мерей



117781