

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 11 » ноября 2019 года
№ N024592, N024599, N024596,
N024600

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метотрексат-Келун-Казфарм

Торговое название

Метотрексат-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Метотрексат

Лекарственная форма, дозировка

Раствор для инъекций 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 15 мг/1,5 мл, 20 мг/2 мл.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Фолиевой кислоты аналоги. Метотрексат.

Код АТХ L01BA01

Показания к применению

- тяжело протекающий, активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- тяжелые генерализованные формы псориаза, особенно бляшечного типа, и псориатический артрит у взрослых пациентов, не отвечающие на обычную терапию.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому вспомогательному веществу препарата;

- острая печеночная недостаточность, уровень билирубина в сыворотке более 5 мг/дл (85.5 ммоль/л);
- злоупотребление алкоголем;
- острая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- нарушение кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия;
- серьезные, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита;
- язвы ротовой полости и выявленная язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- беременность, период лактации;
- одновременная вакцинация живыми вакцинами;
- дети младше 3 лет

Взаимодействия 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, атретинат) 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, дифенил-

гидантоином, 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, триметоприм-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, гидроксихлорокин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) обычно не приводит к увеличению токсических эффектов метотрексата.

Сульфасалазин

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 протонной помпы

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 теофилина, в связи с чем концентрация теофилина в крови при одновременном применении с метотрексатом должна отслеживаться.

Кофеин- и теофилинсодержащие напитки

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

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

Специальные предупреждения

Только для однократного использования. Общую продолжительность лечения определяет врач. При переходе от перорального применения метотрексата к парентеральному способу введения может потребоваться снижение дозы из-за различия биодоступности препарата при разных способах применения.

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

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

Следует избегать контакта Метотрексат с кожей и слизистыми оболочками. При попадании препарата на кожу и слизистые их следует немедленно промыть большим количеством воды.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом: должен быть выполнен развернутый общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением значений ферментов печени, билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При необходимости – тесты на туберкулез и гепатит.

Во время лечения (не реже одного раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее – не реже одного раза в три месяца). При увеличении дозы должен решаться вопрос о необходимости более частого контроля:

1. Обследование слизистой полости рта и глотки.

2. *Развернутый анализ крови с определением уровня тромбоцитов.* Понижение гемопоеза, 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 гематотоксичные препараты (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей крови и числа тромбоцитов.

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

При псориазе нет однозначного мнения о необходимости проведения биопсии печени до и во время терапии. Нужны дальнейшие исследования для установления способности рутинных печеночных проб и определения пропептида коллагена III должным образом выявлять гепатотоксический эффект. Решение должно приниматься индивидуально и учитывать отсутствие/наличие факторов риска у пациентов, особенно таких как избыточное употребление алкоголя, устойчивое повышение уровня ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наличие наследственных заболеваний печени в семье, сахарный диабет, ожирение, применение гепатотоксичных препаратов и продолжительная терапия метотрексатом с достижением кумулятивной дозы в 1,5 г и более.

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

Ввиду токсического воздействия препарата на печень во время лечения пациентам, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или резко ограничить употребление алкоголя.

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать уровень

«печеночных» ферментов.

Аналогичные меры должны применяться при одновременном назначении лекарственных средств, угнетающих гемопоэз (например, лефлуномида). Контроль функции почек должен осуществляться посредством тестов на почечную недостаточность и общего анализа мочи: так как метотрексат выводится в основном почками, в случае недостаточности функции почек следует ожидать повышения уровня метотрексата в плазме, что способно привести к проявлению серьезных 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), а также препаратов, способных влиять на систему кроветворения.

Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

4. Исследование дыхательной системы.

Обязательным при приеме препарата является регулярный опрос пациентов в отношении наличия возможных легочных дисфункций, и при необходимости, выполнения теста для оценки функции легких. Были получены сообщения о развитии острого или хронического интерстициального пневмонита, часто связанного с эозинофилией крови, и в ряде случаев сопровождавшиеся с летальным исходом. Типичные симптомы интерстициального пневмонита включает диспноэ, кашель (особенно сухой непродуктивный), боль в груди и лихорадку. При каждом визите пациентов необходимо тщательно контролировать на появление данных симптомов. Пациентов следует информировать о риске развития пневмонита. В случае появления стойкого кашля или одышки необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу.

Кроме того, на фоне применения метотрексата при ревматических и других аутоиммунных заболеваниях, сообщалось о случаях развития легочных альвеолярных геморрагий. Это нежелательная реакция может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение, следует рассмотреть возможность проведения срочного обследования для подтверждения диагноза.

5. Метотрексат влияет на *иммунную систему*, может ухудшать реакцию 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 живыми вакцинами.

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекра-

щено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

В редких случаях при одновременном назначении антагонистов фолиевой кислоты (триметоприм, сульфаметоксазол) описывалось развитие острой мегалобластной панцитопении.

Фотодерматиты и солнечные ожоги могут возобновляться на фоне терапии метотрексатом (отставленные реакции). Псориазические симптомы могут усилиться при одновременном воздействии ультрафиолетовых лучей и терапии метотрексатом.

У пациентов с дополнительным объемом распределения (патологическое скопление жидкости в организме при асците, плевральном выпоте) метотрексат выводится медленно. Асцит или плевральный выпот должны быть дренированы до назначения метотрексата.

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

При псориазе показания к лечению метотрексатом ограничиваются тяжелым, упорным процессом, устойчивым к другим формам терапии, при подтвержденном биопсией диагнозе и после консультации врача-дерматолога. При лечении онкологических больных метотрексатом были зарегистрированы случаи энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии, которые не могут быть исключены при лечении метотрексатом пациентов с неонкологическими показаниями.

Одна доза данной лекарственной формы метотрексата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), что позволяет считать ее несодержащей натрий.

Фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и созревание яйцеклетки во время введения, поэтому способен снижать способность к зачатию. Снижение фертильности обычно обратимо с восстановлением после прекращения лечения метотрексатом. Тем не менее, мужчинам рекомендуется рассмотреть возможность криоконсервации спермы. Как женщинам, так и мужчинам необходимо использовать эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 6 месяцев после прекращения терапии метотрексатом.

Применение во время беременности и лактации

Метотрексат противопоказан при беременности и в период кормления грудью. Необходимо подтвердить отсутствие беременности до начала лечения Метотрексатом. Метотрексат может проявлять эмбриотоксичность, вызывать прерывание беременности и развитие дефектов плода у человека.

Метотрексат выделяется с грудным молоком в такой концентрации, что существует риск для младенца. Поэтому грудное вскармливание должно быть прекращено до начала и во время введения метотрексата.

Беременные медицинские сотрудники не должны иметь контакт и/или вводить Метотрексат.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными 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.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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/м² поверхности тела **один раз в неделю**. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² 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 %
30-50	50 %
< 30	Применение Метотрексат 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 >5мг/дл (85,5мкмоль/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.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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^{-7} 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. Сообщалось

об эффективности прерывистого (периодического) гемодиализа с применением аппарата высокоскоростного диализа.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

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.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Частота:

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 ($< 1/10000$)

Неизвестно (не может быть установлено на основании доступных данных)

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

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

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

Очень редко: гематемезис, мелена, токсический мегаколон

Со стороны кожных покровов и придатков кожи

Часто: экзантема, эритема, кожный зуд

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

Редко: повышенная пигментация, акне, экхимоз, петехии

Очень редко: синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиоэктазии

Общие реакции и реакции в месте введения

Редко: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока; аллергический васкулит, лихорадка, конъюнктивит, инфекции, сепсис, ухудшение заживления ран, гипогаммаглобулинемия

Очень редко: стерильный абсцесс и липодистрофия в месте введения при назначении внутримышечно или подкожно

Частота неизвестна: кожные кровоизлияния

Влияние на обмен веществ

Нечасто: дебют сахарного диабета

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, чувство усталости, сонливость

Нечасто: головокружение, спутанность сознания, депрессия

Очень редко: нарушения зрения, боль, мышечная слабость или парез, расстройство речи, парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, паралич

Частота неизвестна: лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия

Нарушения со стороны органов зрения

Редко: расстройства зрения (нечеткость зрения)

Очень редко: ретинопатия, светобоязнь, корковая слепота (при применении высоких доз), нарушение зрения

Со стороны печени

Очень часто: повышение уровня трансаминаз, повышение уровня билирубина

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

Редко: острый гепатит

Очень редко: печеночная недостаточность

Частота неизвестна: нарушение функции печени

Со стороны сердца

Редко: перикардит, перикардальный выпот, тампонада сердца

Со стороны сосудов

Редко: гипотензия, тромбоэмболия

Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмония вплоть до летального исхода с часто сопутствующей эозинофилией. Симптомы потенциально серьезной интерстициальной пневмонии: сухой непродуктивный кашель, одышка и лихорадка. При возникновении данных симптомов необходимо прекратить терапию метотрексатом и исключить возможность инфекции.

Редко: легочный фиброз, легочный пневмоцистоз, легочная недостаточность, бронхиальная астма, плевральный выпот

Частота неизвестна: носовое кровотечение, альвеолярные геморрагии.

Со стороны системы кроветворения

Часто: лейкопения, анемия, тромбоцитопения

Нечасто: панцитопения

Очень редко: агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.

Частота неизвестна: эозинофилия

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: воспаление и изъязвление мочевого пузыря, болезненное мочеиспускание, нарушение функции почек, гематурия, гиперурикемия

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

Частота неизвестна: протеинурия

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: фарингит

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

Со стороны репродуктивной системы

Нечасто: воспаление и изъязвление влагалища

Очень редко: снижение полового влечения, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла, выделения из влагалища

Со стороны скелетно-мышечной системы

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз

Редко: компрессионный перелом

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

Очень редко: сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом, которые в большинстве случаев исчезали после отмены метотрексата. В недавнем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает частоту случаев лимфом.

Нарушение психики

Нечасто: депрессия, спутанность сознания

Редко: изменение настроения

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

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

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1 мл раствора для инъекций содержит

активное вещество - метотрексат (безводный) 10 мг,

вспомогательные вещества: натрия хлорид 5.4 мг, натрия гидроксид

3.488 мг, вода для инъекций 983.112 мг.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный раствор желтого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 0.75 мл, 1 мл, 1.5 мл, 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 на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

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

Владелец регистрационного удостоверения

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

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

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