«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2026 жылғы «30» қаңтар
№ N092234, N092235, N092236,
N092237 бұйрығымен
**БЕКІТІЛГЕН**

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**
Метотрексат-Келун-Казфарм

**Халықаралық патенттелмеген атауы**
Метотрексат

**Дәрілік түрі, дозасы**
Инъекцияға арналған ерітінді 7.5 мг/0.75 мл, 10 мг/1 мл, 15 мг/1.5 мл, 20 мг/2 мл.

**Фармакотерапиялық тобы**
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммуносупрессанттар. Басқа иммуносупрессанттар. Метотрексат.
АТХ коды L04AX03

**Қолданылуы**
- ересек пациенттердегі ауыр өтетін белсенді ревматоидты артритте
- қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың (ҚҚСП) тиімділігі жеткіліксіз болғанда белсенді түрдегі ауыр ювенильді созылмалы артриті бар пациенттердегі полиартритте
- әдеттегі емге жауап бермейтін ересек пациенттердегі псориаздың жайылған ауыр түрлерінде, әсіресе түйіндақ типінде және ересек пациенттердегі псориаздық артритте.

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**
***Қолдануға болмайтын жағдайлар***
- метотрексатқа және/немесе препараттың кез келген басқа қосымша затына жоғары сезімталдық

- бауыр функциясының жедел жеткіліксіздігі, сарысудағы билирубин деңгейі 5 мг/дл-ден (85.5 ммоль/л) көп
- шамадан тыс алкоголь тұтыну
- бүйректің айқын жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі минутына 30 мл-ден аз)
- анамнезде сүйек кемігінің гипоплазиясы, лейкопения, тромбоцитопения немесе айқын анемия сияқты қан түзудің бұзылулары
- туберкулез, АИТВ сияқты күрделі, жедел немесе созылмалы инфекциялар немесе басқа иммунтапшылығы синдромдары
- ауыз қуысының ойық жарасы және асқазан-ішек жолының айқындалған белсенді түрдегі ойық жара ауруы
- жүктілік, лактация кезеңі
- тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинация
- 3 жастан кіші балалар.

***Қолдану кезіндегі қажетті сақтық шаралары***

*Метотрексатпен емдеуді бастар немесе қайта жаңғыртар алдында:* тромбоциттер деңгейін анықтаумен бірге қанға толық жалпы талдау; бауыр ферменттерінің, билирубиннің, сарысулық альбуминнің мәндерін анықтаумен бірге қанға биохимиялық талдау; кеуде қуысына рентгенологиялық тексеру, бүйрек функциясына зерттеу жүргізілуі тиіс. Қажет болғанда – туберкулезге және гепатитке тестілер.

*Емдеу кезінде (емдеудің алғашқы алты айында кем дегенде айына бір рет, әрі қарай – кем дегенде үш айда бір рет).* Дозаны арттырған кезде өте жиірек бақылау қажеттілігі жөніндегі мәселе шешілуі тиіс:

1. *Ауыз бен жұтқыншақтың шырышты қабығын тексеру.*
2. *Тромбоциттер деңгейін анықтаумен бірге қанға толық талдау.* Метотрексат әсерінен гемопоэздің басылуы кенеттен болуы мүмкін, соның ішінде препаратты аз дозаларда қолданғанда. Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны едәуір төмендейтін кез келген жағдайда метотрексатпен емдеуді дереу тоқтату және адекватты демеуші ем жүргізу қажет. Пациенттерге ықтимал инфекциялардың кез келген белгілері және симптомдары жөнінде мәлімдеуге кеңес берілуі тиіс. Бір мезгілде гематоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) қолданып жүрген пациенттер, қан көрсеткіштері мен тромбоциттер санын тексеру үшін, мұқият бақылануы тиіс.
3. *Бауыр функциясын зерттеу:* бауырға ықтимал уытты ықпалын анықтауға ерекше көңіл бөлінуі тиіс. Тиісті талдаулар жүргізу барысында немесе биопсия кезінде емдеуді бастағанға дейін болған немесе емдеу үдерісінде дамыған бауыр функциясы бұзылулары анықталған жағдайда ем басталмауы, немесе тоқтатылуы тиіс. Әдетте емдеу үдерісінде дамыған бұзылулар метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін екі апта ішінде қалыпқа келеді, содан кейін емдеу дәрігердің қарастыруымен қайта

жаңғыртылуы мүмкін. Метотрексатты ревматологиялық көрсетілімдері бойынша қолданғанда гепатоуыттылықты бақылау үшін бауыр биопсиясын жүргізудің қажеттілігі жоқ.

Псориазда емделуге дейін және ем кезінде бауыр биопсиясын жасау қажеттілігі жөнінде біржақты пікір жоқ. Гепатоуыттану әсерін тиісінше анықтау мақсатында дағдылы бауыр сынамаларын жүргізу және коллаген III пропептидін анықтау сияқты әріқарай жалғасатын зерттеулер керек. Шешім пациенттерде жекелей қабылдануы және әсіресе, шамадан тыс алкоголь тұтыну, бауыр ферменттері деңгейінің тұрақты жоғарылауы, анамнездегі бауыр аурулары, отбасында тұқым қуалайтын бауыр ауруларының болуы, қант диабеті, семіздік, гепатоуытты препараттар қолдану және 1,5 г және одан көп жинақталатын дозаға жеткізу үшін метотрексатпен ұзақ уақыт емделу сияқты қауіп факторларының бар/жоғы ескерілуі тиіс.

Қан сарысуындағы «бауыр» ферменттерін бақылау: пациенттердің 13-20%-да трансаминазалардың қалыпты деңгейінің 2-3 есе транзиторлы түрде жоғарылағаны жөнінде мәлімделді. «Бауыр» ферменттерінің деңгейі тұрақты жоғарылаған жағдайда дозаны төмендету немесе емдеуді тоқтату мәселесі қарастырылуы тиіс.

Емделу кезінде препараттың бауырға уытты әсерлері болатындықтан, анық қажет жағдайларды қоспағанда, пациенттер басқа гепатоуытты препараттарды бір мезгілде қолдануды тоқтата тұрғаны жөн; сондай-ақ алкогольді пайдалануға жол бермеуі немесе күрт шектеуі керек.

Басқа гепатоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) қолданып жүрген пациенттерде «бауыр» ферменттері деңгейін мұқият бақылаған жөн.

Осыған ұқсас шаралар гемопоэзді бәсеңдететін дәрілік заттарды (мысалы, лефлуномидті) бір мезгілде тағайындаған кезде қолданылуы тиіс. Бүйрек функциясын бақылау бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне тест және несепке жалпы талдау жүргізу арқылы жүзеге асырылуы тиіс: өйткені метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылады, бүйрек функциясы жеткіліксіз болған жағдайда плазмада метотрексат деңгейі жоғарылайды деп күтіледі, бұл күрделі жағымсыз әсерлердің көрініс беруіне әкеп соғуға қабілетті.

4. *Бүйрек функциясын,* бүйректің функционалды сынақтары мен несеп талдауын жүргізу арқылы бақылау керек (4.2 және 4.3 бөлімдерін қараңыз). Егер қан сарысуындағы креатинин деңгейі жоғарыласа, дозаны азайту керек. Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылатын болғандықтан, бүйрек функциясы бұзылған жағдайда оның концентрациясының жоғарылауын күтуге болады, бұл ауыр жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін. Бүйрек жеткіліксіздігі болуы мүмкін жағдайларда (мысалы, егде жастағы пациенттерде) мұқият бақылау қажет. Әсіресе бұл метотрексаттың, бүйректің зақымдануына әкелуге

қабілетті препараттардың (мысалы, ҚҚСП), сондай-ақ қан түзу жүйесіне әсер етуге қабілетті препараттардың шығарылуына ықпалын тигізетін препараттарды бір мезгілде тағайындаған жағдайларға қатысты. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге ҚҚСП бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Дегидратация да метотрексаттың уыттылығын күшейтуі мүмкін.

5. *Тыныс алу жүйесін зерттеу*
   Препаратты қабылдау кезінде мүмкін болатын өкпе функциясы бұзылуларының болуына қатысты пациенттерден үнемі сұрап отыру және қажет болған жағдайда өкпе функциясын бағалау үшін тест жүргізіп отыру міндетті болып табылады. Қан эозинофилиясымен жиі байланысты жедел немесе созылмалы интерстициальді пневмониттің дамуы және өліммен аяқталатын бірқатар жағдайлар туралы да хабарламалар алынған. Интерстициальді пневмониттің типтік симптомдары диспноэ, жөтел (әсіресе құрғақ өнімсіз), кеуденің ауыруы және қызбаны қамтиды. Пациенттер әрбір келген сайын осы симптомдардың пайда болуын мұқият бақылап отыру қажет. Пациенттерді пневмониттің даму қаупі туралы хабардар ету керек. Тұрақты жөтел немесе ентігу пайда болған жағдайда дереу дәрігерге қаралу ұсынылады.
   Сонымен қатар, ревматизмдік және басқа аутоиммундық аурулар кезінде метотрексатты қолдану аясында өкпенің альвеолярлық геморрагиясының даму жағдайлары туралы хабарланған. Бұл жағымсыз реакция васкулитпен және басқа да қатар жүретін аурулармен байланысты болуы мүмкін. Өкпеден альвеолярлық қан кету күдігі кезінде диагнозды растау үшін шұғыл тексеру жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек.
6. Метотрексат *иммундық жүйеге* ықпалын тигізіп, вакцинацияға реакцияны нашарлатуы және иммунологиялық тестілердің нәтижелеріне әсерін тигізуі мүмкін. Аурудың өршуі мүмкін екендігіне байланысты, (*Herpes zoster,* туберкулез, В немесе С гепатиті) өршу кезеңінен тыс созылмалы инфекциялық аурулары бар пациенттерде препаратты қолданған жағдайда аса сақтық қажет етіледі. Тірі вакциналармен иммунизациядан бас тарту қажет.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

*Алкоголь, гепатоуытты және гематоуытты дәрілік препараттар*

Ұдайы алкоголь тұтыну және гепатоуытты препараттарды метотрексатпен бір мезгілде қолдану метотрексат гепатоуыттылығының көрініс беру қаупін арттырады. Басқа да гепатоуытты препараттар (мысалы, лефлуномид) қолданатын пациенттерді мұқият қадағалап отыру қажет. Бұл сондай-ақ қан түзуді бәсеңдететін препараттарды (лефлунамид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноидтар) бір мезгілде тағайындау жағдайларына қатысты, ол метотрексаттың гематоуыттылығының даму қаупін ұлғайтады.

Лефлуномидті және метотрексатты бір мезгілде тағайындағанда панцитопения және гепатоуыттылық қаупі артады.
Метотрексатпен және ретиноидтармен (мысалы, ацитретин, атретинат) біріктіріп емдеу гепатоуыттылық қаупін арттырады.
*Ішке қабылдауға арналған антибиотиктер*
Ішке қабылданатын антибиотиктер (тетрациклиндер, хлорамфеникол және АІЖ-ға нашар сіңетін әсер ету ауқымы кең антибиотиктер) метотрексаттың сіңуін төмендетуі және ішектегі қалыпты микрофлораның немесе бактериялық метаболизмнің басылуы салдарынан оның метаболизмін бұзуы мүмкін.
*Антибиотиктер*
Пенициллиндер, гликопептидтер, сульфаниламидтер, ципрофлоксацин, цефалотин сияқты антибиотиктер жекелеген жағдайларда метотрексаттың бүйрек арқылы шығарылуын төмендетуі мүмкін, бұл оның плазмадағы концентрациясының артуына және, осылайша, гематологиялық және асқазан-ішектік уыттылықтың көрініс беру қаупіне әкеледі.
*Плазма ақуыздарымен байланысуы жоғары дәрежедегі дәрілік препараттар*
Метотрексат плазма ақуыздарымен байланысады және ол ақуыздармен байланысқан басқа препараттармен, мысалы, салицилаттармен, гипогликемиялық дәрілермен, диуретиктермен, сульфаниламидтермен, дифенилгидантоинмен, тетрациклиндермен, хлорамфениколмен, асқазанның қышқылдылығын төмендететін парааминобензой қышқылымен және бір мезгілде қолданғанда метотрексаттың уыттылығын арттыруға әкелуі мүмкін қабынуға қарсы препараттар тобының препараттарымен ығыстырылуы мүмкін.
*Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар, пиразолды қатардың препараттары және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар*
Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар (ілмектік диуретиктер сияқты) және пирозолды қатардың препараттары (фенилбутазон) метотрексаттың шығарылуын төмендетеді ижәне оның плазмадағы концентрациясының артуына және, осылайша, гематологиялық уыттылығының артуына әкелуі мүмкін. Уыттылықтың арту қаупі метотрексатты қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен немесе салицилаттармен біріктірген кезде туындайды.
*Сүйек кемігіне әсер ететін дәрілік препараттар*
Сүйек кемігіне әсер етуге (соның ішінде жағымсыз әсері ретінде) қабілетті препараттарды (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) қолданған жағдайда қан түзудің бәсеңдеу ықтималдылығын ескеру қажет.
*Фолаттарлың тапшылығын туындатуға қабілетті препараттар*
Мұндай препараттарды (мысалы, сульфаниламидтерді, триметоприм-сульфаметоксазолды) бір мезгілде тағайындау метотрексат уыттылығының артуына әкелуі мүмкін. Сондықтан фолий қышқылы тапшылығының

дамуына жол бермеу үшін мұндай препараттарды тағайындағанда аса сақтық таныту ұсынылады.

*Ревматизмге қарсы басқа да дәрілік заттар*

Ревматизмге қарсы басқа дәрілік заттармен (алтын препараттары, пеницилламин, гидроксихлорокин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) бірге тағайындау әдетте метотрексаттың уытты әсерлерінің ұлғаюына әкелмейді.

*Сульфасалазин*

Метотрексаттың сульфасалазинмен біріктірілімі метотрексаттың тиімділігін арттыруы мүмкін және, нәтижесі ретінде, фолий қышқылы синтезінің сульфасалазинмен тежелуімен байланысты жағымсыз әсерлері күшеюі мүмкін. Алайда мұндай жағымсыз әсерлер бірқатар зерттеулер барысында тек жеке сирек жағдайларда ғана байқалды.

*Меркаптопурин*

Метотрексат плазмадағы меркаптопурин концентрациясын арттырады, сондықтан біріктірілген емде дозаларды түзету қажет етілуі мүмкін.

*Протонды помпа тежегіштері*

Протонды насос тежегіштерін (омепразол, пантопразол) бір мезгілде тағайындағанда метотрексаттың шығарылуы өзгеруі мүмкін. Метотрексатты және омепразолды бір мезгілде қолдану метотрексаттың шығарылу уақытын арттырады. Метотрексаттың метаболиті – 7-гидроксиметотрексаттың шығарылуы төмендеген бір жағдай жөнінде мәлімделді, бұл миалгиямен және дірілмен қатар жүрді.

*Теофиллин*

Метотрексат теофиллиннің клиренсін төмендетуі мүмкін, осыған байланысты метотрексатпен бір мезгілде қолданған кезде теофиллиннің концентрациясы бақылануы тиіс.

*Құрамында кофеин- және теофиллині бар сусындар*

Метотрексатпен емдеу кезінде құрамында кофеин- және теофиллин бар сусындарды (кофе, құрамында кофеин бар сусындар, қара шай) көп мөлшерде қолдануға жол бермеген жөн.

*Дәрумендік препараттар және құрамында фолий қышқылы бар басқа да дәрілік заттар* немесе олардың туындылары метотрексаттың емдік әсерін төмендетуі мүмкін.

*Азот тотығын* пайдалану фолий қышқылының метаболизміне метотрексаттың әсерін күшейтеді, бұл ауыр, болжанбайтын миелосупрессия және стоматит сияқты уыттылықтың жоғарылауына әкеледі. Бұл әсерді кальций фолинатын қабылдау арқылы азайтуға болатынына қарамастан, азот тотығы мен метотрексатты бір мезгілде қабылдауға жол бермеу керек.

*Холестирамин*

Холестирамин энтерогепатикалық қан айналымын бұзу арқылы метотрексаттың бүйректен тыс шығарылуын күшейтуі мүмкін. Метотрексаттың баяу клиренсін басқа цитостатикалық препараттармен

біріктіріп қарастырған жөн.
*Сәулемен емдеу*
Метотрексатты қолдану кезінде сәулелік Емдеу жұмсақ тіндер немесе сүйектер некрозының қаупін арттыруы мүмкін.
*Иммуномодуляциялық дәрілік препараттар.*
Әсіресе инфекцияға сезімталдығы жоғары ортопедиялық хирургия жағдайында метотрексаттың иммуномодуляциялық препараттармен біріктірілімін сақтықпен қолдану керек.
*Тірі вакциналар*
Иммундық жүйеге әсер етуі мүмкін болғандықтан, метотрексат вакцинация және талдау нәтижелерін бұрмалауы мүмкін (иммундық реакцияны тіркеуге арналған иммунологиялық процедуралар). Метотрексатпен емдеу кезінде тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинация жүргізуге болмайды.

***Арнайы ескертулер***
Тек бір реттік пайдалануға ғана арналған. Жалпы емдеу ұзақтығын дәрігер белгілейді. Метотрексатты пероральді қолданудан парентеральді енгізу тәсіліне ауыстырғанда, әртүрлі қолдану тәсілдерінде препараттың биожетімділігінің айырмашылықтары бар болатындықтан, дозаларын төмендету қажет болуы мүмкін.
Препаратты тағайындаған кезде фолий қышқылының препараттарын бір мезгілде тағайындау мәселесін емдеудің бұрыннан бар стандарттарына сәйкес қарастырған жөн.
Пациенттер препаратты күн сайын емес, аптасына бір рет қолдану керектігі жөнінде нақты хабардар болуы тиіс. Метотрексатпен емделіп жүрген пациенттерді, ықтимал уытты әсер ету белгілерін және жағымсыз реакцияларды барынша аз кідіріспен анықтап, баға беру үшін, тиісінше қадағалауды жүзеге асырған жөн. Метотрексатты жеткілікті білімі және метаболизмге қарсы ем жүргізу тәжірибесі бар маман-дәрігер ғана тағайындауы тиіс. Ауыр, немесе фатальді жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін болғандықтан, дәрігер ықтимал қаупінен және ұсынылатын қауіпсіздік шараларынан пациенттерді толық хабардар етуі тиіс.
Метотрексаттың теріге және шырышты қабықтарға тиіп кетуіне жол бермеген жөн. Препарат теріге және шырышты қабықтарға тиіп кеткен жағдайда оларды судың мол мөлшерімен дереу шаю керек.
Метотрексаттың төмен дозаларын қолданып жүрген пациенттерде қатерлі лимфомалар пайда болуы мүмкін; мұндай жағдайларда емдеу тоқтатылуы тиіс. Лимфоманың кенеттен регрессиясы белгілері жоқ болғанда цитоуытты ем жүргізу қажет.
Сирек жағдайларда фолий қышқылының антагонистерін (триметоприм, сульфаметоксазол) бір мезгілде тағайындаған кезде жедел мегалобластты панцитопенияның дамығаны сипатталды.
Фотодерматиттер және күннен болған күйіктері метотрексатпен емдеу

аясында қайта жаңғыруы мүмкін (қалған реакциялар). Псориаздық симптомдар ультракүлгін сәулелермен және метотрексатпен емдеудің бір мезгілде әсер етуінен күшеюі мүмкін.
Сұйықтықтың қосымша таралу көлемі бар (асцитте, плевралық жалқықта организмде сұйықтықтың патологиялық жиналуы) пациенттерде метотрексат баяу шығарылады. Асцит немесе плевралық жалқық метотрексат тағайындалғанға дейін дренаждалуы тиіс.
Диарея немесе ойық жаралы стоматит метотрексаттың уытты әсерінің салдары болуы мүмкін және емдеуді үзуді қажет етуі мүмкін, әйтпесе геморрагиялық энтерит дамуы және ішектің тесілуі салдарынан өліммен аяқталуы мүмкін.
Псориазда метотрексатпен емдеуге көрсетілім диагонозы биопсиямен расталғанда және дерматолог дәрігердің кеңесінен кейін, тұрақты, ауыр, емнің басқа түрлеріне төзімді үдеріспен шектеледі.
*Прогрессивті мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*
Метотрексатты қолдану кезінде прогрессивті мультифокальды лейкоэнцефалопатияның (ПМЛ) даму жағдайлары, көптеген жағдайларда басқа иммуносупрессивті дәрілік препараттармен бірге қолдану кезінде хабарланды. ПМЛ өлімге әкелуі мүмкін. Дәрігерлер пациенттердің ПМЛ симптомдарының бар-жоғын үнемі бағалап, жаңа немесе нашарлаған неврологиялық симптомдар пайда болған кезде иммунитеті әлсіз пациенттерге сараланған диагностика жүргізуі керек.
Онкологиялық науқастарды метотрексатпен емдеген кезде энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия жағдайлары тіркелді, олардың онкологиялық емес көрсетілімдері бар пациенттерді метотрексатпен емдеген кезде жоққа шығарылуы мүмкін емес.
Метотрексаттың осы дәрілік түрінің бір дозасында 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, бұл оны құрамында натрий жоқ деп санауға мүмкіндік береді.
*Бала туу жасындағы әйелдер / әйелдерге арналған контрацепция:*
Метотрексатпен емдеу кезінде және метотрексатпен емді тоқтатқаннан кейін кем дегенде 6 ай бойы әйелдерге контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану керек.
Бала туу жасындағы әйелдер емдеуді бастамас бұрын метотрексатпен байланысты ақаулардың даму қаупі туралы хабардар болуы тиіс және кез келген жүктілікті, мысалы, жүктілік сынағының нәтижесімен сенімді түрде жоққа шығару керек. Емдеу кезінде қажет болған жағдайда жүктілікке арналған сынақтарды қайталау керек (мысалы, контрацепцияны қолданудағы кез келген үзілістен кейін). Ұрпақ өрбіту әлеуеті бар әйел пациенттерге жүктіліктің алдын-алу және жоспарлау мәселелері бойынша кеңес беру қажет.
*Ерлерге арналған контрацепция:*
Спермада метотрексаттың бар-жоғы белгісіз. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде метотрексаттың геноуытты екендігі көрсетілген, сондықтан

сперматозоидтарға геноуытты әсер ету қаупін толығымен жоққа шығаруға болмайды. Шектелген клиникалық деректер метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг-нан кем) әкелік әсерінен кейін даму ақауларының немесе түсік тастаудың жоғары қаупін көрсетпейді. Жоғары дозалар үшін әкелік әсер ету нәтижесінде даму ақауларын немесе түсік тастау қаупін бағалау үшін мәліметтер жеткіліксіз.

Сақтандыру шарасы ретінде жыныстық белсенді ер пациенттерге немесе олардың әйел серіктестеріне ер пациентті емдеу кезінде және метотрексатты тоқтатқаннан кейін кем дегенде 6 ай ішінде сенімді контрацепцияны қолдану ұсынылады. Емдеу кезінде немесе метотрексатты тоқтатқаннан кейін 6 ай ішінде ерлер сперма өткізбеуі керек.

*Фертильділік*

Метотрексат енгізу кезінде сперматогенезге және аналық бездердің жетілуіне ықпалын тигізуі мүмкін, сондықтан ұрықтану қабілетін төмендетуге қабілетті. Фертильділіктің төмендеуі әдетте қайтымды, метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін қалпына келеді. Сондықтан еркектердің спермасына криоконсервация жасау мүмкіндігін қарастыру ұсынылады. Әйелдер де, сонымен қатар еркектер де емдеудің бүкіл кезеңі ішінде және метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы қажет.

*Жүктілік және лактация кезеңінде қолдану*

Жүктілік кезінде және емшек емізу кезеңінде метотрексатты қолдануға болмайды. Метотрексатпен емдеуді бастағанға дейін жүктіліктің жоқтығын айғақтап алу қажет. Метотрексат эмбриоуыттылық білдіруі, жүктіліктің үзілуін және адамның шаранасында кемістіктің дамуын туындатуы мүмкін. Метотрексат емшек сүтімен сәби үшін қаупі бар концентрацияда бөлініп шығады. Сондықтан емдеу емізу метотрексатты енгізуді бастағанға дейін және енгізу кезінде тоқтатылуы тиіс.

Жүкті медицина қызметкерлері Метотрексатпен жұмыс жасамауы және/немесе енгізбеуі тиіс.

*Дәрілік заттың автокөлікті немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Метотрексатпен емдеу барысында орталық жүйке жүйесі тарапынан симптомдар (шаршау сезімі, бас айналу) дамуы болғандықтан метотрексат автомобильді және потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне аздаған әсерден орташа әсерге дейін ықпалын тигізетін дәрілік зат деп есептеледі.

**Қолдану бойынша ұсынымдар**

***Дозалау режимі***

Метотрексатты қолдану тәжірибесі бар және метотрексатпен емдеу қауіптерін толық түсінетін дәрігерлер ғана метотрексатты тағайындауы тиіс.

Пациенттер метотрексатты өздігінен енгізу үшін инъекцияның дұрыс техникасына үйренуі тиіс. Метотрексаттың бірінші инъекциясын дәрігердің тікелей бақылауымен жүргізу керек.

*Ревматоидты артриті бар ересек пациенттер:*

Препараттың ұсынылатын бастапқы дозасы тері астына, бұлшықет ішіне немесе вена ішіне **аптасына 1 рет** 7,5 мг метотрексатты құрайды. Аурудың айқындылығына және метотрексаттың жағымдылығына қарай доза біртіндеп (аптасына 2,5 мг-ден) арттырылуы мүмкін. Ең жоғары доза аптасына 25 мг-ден аспауы тиіс. 20 мг-ден асып кететін дозалары уытты жағымсыз әсерлер жиілігінің елеулі артуымен, әсіресе қан түзу функциясының бәсеңдеуімен қатар жүреді. Емдеуге берілетін жауап әдетте препаратты қолдана бастағаннан кейін 4-8 апта өткен соң басталады. Қалаған жауапқа қол жеткізгеннен кейін дозаны тиімді демеуші ең төмен дозаға дейін азайта бастаған жөн. Пациенттер метотрексатты өздігінен енгізу үшін инъекцияның дұрыс техникасына үйренуі тиіс.

*Ювенильді созылмалы артриттің полиартритті түрі бар 16 жасқа дейінгі балалар:*

Метотрексат препаратының ұсынылатын дозасы **аптасына бір рет** дене беткейіне шаққанда 10-15 мг/м$^2$ құрайды. Емдеудің тиімділігі жеткіліксіз болғанда доза **аптасына бір рет** дене беткейіне шаққанда 20 мг/м$^2$ дейін арттырылуы мүмкін. Дәрілік препараттың дозасын арттыру дәрігерлік тексерулер жиілігін көбейтуді қажет етеді. Балаларда вена ішіне қолдану жөнінде деректер шектеулі болғандықтан, ювенильді артритте препаратты *бұлшықет ішіне* қолданған жөн. Ювенильді созылмалы артриті бар пациенттер балаларды және жасөспірімдерді емдеуге маманданған ревматологтың бақылауында болуы тиіс.

*3 жастан кіші балаларда препаратты пайдалану, осы жас тобында препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі деректер шектеулі болғандықтан, ұсынылмайды.*

*Псориазы және псориаздық артриті бар пациенттер:*

Емдеуді бастаудан апта бұрын жақпаушылық реакциясын анықтау үшін метотрексаттың 5-10 мг тест-дозасын тері астына енгізу ұсынылады. Ұсынылатын бастапқы доза - 7,5 мг метотрексатты аптасына 1 рет *тері астына, бұлшықет ішіне немесе вена ішіне.* Дозаны біртіндеп арттырған жөн, мұндайда ең жоғары доза көптеген жағдайларда аптасына 25 мг метотрексаттан аспауы тиіс. Жалпы алғанда, 20 мг-ден асатын дозалар, уытты әсерлер жиілігінің едәуір артуымен, әсіресе, қан түзу функциясының бәсеңдеуімен қатар жүреді. Емге жауап әдетте препаратты қолдана бастағаннан кейін 2-6 аптада соң басталады. Қалаған әсерге қол жеткізгеннен кейін доза тиімді демеуші өте төмен дозаға дейін төмендетілуі тиіс.

*Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер:*

Метотрексат бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс. Креатинин клиренсінің мәндеріне байланысты Метотрексат дозасын төмендегі кестеге сәйкес түзеткен жөн:

| Креатинин клиренсі, мл/мин | Метотрексат дозасы (әдеттегі дозаның %-ы) |
|---|---|
| > 69 | 100 % |
| 30-59 | 50 % |
| < 30 | Метотрексатты қолдануға болмайды |

*Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*
Қазіргі таңда немесе анамнезінде, әсіресе алкоголь қабылдаудан туындаған, бауырдың айқын аурулары бар пациенттерде Метотрексатты аса сақтықпен қолданған жөн. Билирубин деңгейі >5мг/дл (85,5мкмоль/л) метотрексатты қолдануға болмайды.
*Егде жастағы пациенттер*
Сақтықпен қолдану керек, бауыр мен бүйрек функцияларының жасқа орай төмендеуіне, сондай-ақ организмде фолаттар қорының азаюына байланысты дозаны көбіне төмендету жағына қарай түзету қажет.
*Организмінде патологиялық сұйықтық жиналған (плевралық жалқық, асцит) пациенттер*
Метотрексаттың жартылай шығарылу уақыты, қалыппен салыстырғанда, 4 есеге дейін артуы мүмкін болғандықтан, организмінде сұйықтықтың патологиялық жиналып қалуы орын алған пациенттерде дозаны төмендетуді, ал кейбір жағдайларда препарат қабылдауды тоқтатуды керек етеді.
***Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар***
*Артық дозалану симптомдары:* метотрексаттың уытты әсері негізінен қан түзу жүйесі және ас қорыту жүйесі тарапынан көрініс береді. Симптомдарға лейкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, сүйек кемігінің тежелуі, мукозит, стоматит, ауыз қуысының жаралары, жүрек айну, құсу, асқазан-ішек жолының жаралары және асқазан-ішектен қан кету жатады. Кейбір пациенттерде артық дозалану белгілері болған жоқ. Өлімге әкелетін сепсис, сепсистік шок, бүйрек жеткіліксіздігі және апластикалық анемия туралы мәліметтер бар.
*Емі:* метотрексаттың уытты әсерін бейтараптандыру үшін спецификалық антидотты – кальций фолинатын (мүмкіндігінше дереу) енгізу. Кездейсоқ артық дозаланғанда – метотрексатты енгізгеннен кейін алғашқы сағаттың ішінде, метотрексат дозасына тең немесе көп кальций фолинатының дозасын вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізу керек. Әрі қарай, қажет болса, кальций фолинатын енгізу, қан сарысуында метотрексат деңгейі $10^{-7}$ моль/л төмендегенше жалғастырылуы тиіс. Кездейсоқ артық дозаланған жағдайда метотрексат және/немесе оның метаболиттерінің бүйрек өзекшелерінде преципитациялануына жол бермеу үшін организмді гидратациялау және несепті сілтілендіру жүргізіледі, бұл метотрексаттың

шығарылуын жылдамдатады. Гемодиализ және перитонеальді диализ метотрексаттың шығарылуын жылдамдатпайды. Жылдамдығы жоғары диализ аппаратын қолданғанда үзілісті (мезгіл-мезгіл) гемодиализдің тиімділігі жөнінде мәлімделді.
Ревматоидты артрит, полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артрит, псориаздық артрит немесе тұрпайы псориазбен ауыратын пациенттерде фолий қышқылы немесе фолин қышқылын қабылдау метотрексаттың уыттылығын (асқазан-ішек симптомдары, ауыз қуысының шырышты қабығының қабынуы, шаштың түсуі және бауыр ферменттерінің белсенділігінің жоғарылауы) төмендетуі мүмкін. Фолий қышқылы бар өнімдерді қолданар алдында В12 дәрумені деңгейін бақылау ұсынылады, өйткені фолий қышқылы В12 дәрумені тапшылығын, әсіресе 50 жастан асқан ересектерде жасыруы мүмкін.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкерден кеңес алу бойынша ұсынымдар***

Препаратты метотрексатты қолдану тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс. Метотрексат **аптасына бір рет** енгізіледі. Пациент осы препараттың **аптасына бір рет** енгізілетінінен міндетті түрде хабардар болуы тиіс. Инъекция үшін аптаның белгілі бір күнін тағайындау ұсынылады. Қолданар алдында ерітіндіні визуалды тексеру керек. Іс жүзінде бөлшектері жоқ таза, мөлдір ерітінділерді ғана қолдану керек. Тері және шырышты қабықтармен метотрексаттың кез келген жанасуын болдырмау керек.
Егер сіз, сіздің серіктесіңіз немесе қамқоршыңыз жаңа немесе нашарлаған неврологиялық симптомдарды, соның ішінде бұлшықет әлсіздігі, көру қабілетінің бұзылуы, ойлау, есте сақтаудың және бағдарланудың өзгеруіне әкелетін сананың шатасуы мен тұлғаның өзгеруін байқасаңыздар, дереу дәрігерге хабарласыңыздар. Сипатталған жағдайлар прогрессивті мультифокальды лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) деп аталатын өте сирек кездесетін ауыр ми инфекциясының белгілері болуы мүмкін.

**ДП стандартты қолданғанда байқалатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және мұндай жағдайда қабылдауға тиісті шаралар**

Қауіпсіздік профилінің түйіндемесі
Метотрексаттың ең ауыр жағымсыз реакцияларына сүйек кемігінің тежелуі, өкпе уыттылығы, гепатоуыттылық, бүйрек уыттылығы, нейроуыттылық, тромбоэмболиялық құбылыстар, анафилаксиялық шок және Стивенс-Джонсон синдромы жатады.
Метотрексаттың жағымсыз реакциялары жиі (өте жиі) байқалады, олар асқазан-ішек жолының бұзылыстарын (мысалы, стоматит, диспепсия, іштің ауыруы, жүрек айну, тәбеттің төмендеуі) және бауыр функциясының бұзылыстарын (мысалы, аланинаминотрансфераза (АЛАТ), аспартатаминотрансфераза (АСАТ), билирубин, сілтілі фосфатаза) қамтиды. Басқа жиі кездесетін жағымсыз реакцияларға лейкопения, анемия,

тромбопения, бас ауыруы, шаршау сезімі, ұйқышылдық, пневмония, жиі эозинофилиямен, ауыз қуысының жараларымен, диареямен, экзантемамен, эритемамен және қышумен байланысты интерстициальды альвеолит / пневмонит жатады.

Метотрексатпен емдеудің жағымсыз әсерлерінің жиілігі мен ауырлығы дозаға және қолдану жиілігіне байланысты. Алайда ауыр жағымсыз әсерлер метотрексатты төмен дозаларда қолданған кезде де туындауы мүмкін, сондықтан метотрексатты қолданып жүрген пациенттер ұдайы және қысқа уақыт аралығында дәрігерлік тексерілуден өтуі қажет.

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлер бойынша жүргізіледі: *өте жиі (≥ 1/10), жиі (≥1/100 – <1/10), жиі емес (≥1/1000 – <1/100), сирек (≥1/10000 - <1/1000), өте сирек (<1/10000), белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес)*

*Өте жиі*:

- стоматит, диспепсия, жүректің айнуы, тәбеттің жоғалуы, іштің ауыруы
- трансаминазалар дейгейінің жоғарылауы, билирубин деңгейінің жоғарылауы, сілтілік фосфатазаның жоғарылауы

*Жиі:*

- ауыз қуысының ойық жарасы, диарея
- экзантема, эритема, терінің қышуы
- бас ауыру, шаршау сезімі, ұйқышылдық
- пневмония, эозинофилиямен қатар жүретін өліммен аяқталуға дейін әкелетін интерстициальді альвеолит/пневмония. Потенциалды күрделі интерстициальді пневмония симптомдары: құрғақ өнімсіз жөтел, ентігу және қызба. Осы симптомдар пайда болған кезде метотрексатпен емдеуді тоқтату және инфекцияның бар-жоқтығын анықтау қажет
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения

*Жиі емес:*

- асқазан-ішек жолдарының ойық жаралары және қан кетуі, энтерит, құсу, панкреатит
- фотосенсибилизация, таздану, ревматизм түйіндерінің ұлғаюы, васкулит, Herpes zoster, терінің ойық жаралары, теріде ұшық түріндегі бөртпелер, есекжем
- қант диабетінің дебюті
- бас айналу
- цирроз, бауыр фиброзы және майлы дегенерация, сарысулық альбуминнің азаюы
- панцитопения
- қуықтың қабынуы және ойық жарапануы, бүйрек жеткіліксіздігі, несепті шығарудың ауыртуы, бүйрек функциясының бұзылуы, гематурия, гиперурикемия
- фарингит
- қынаптың қабынуы және ойық жарапануы

- артралгия, миалгия, остеопороз
- депрессия, сананың шатасуы

*Сирек:*

- гингивит.
- ұлғайған пигментация, акне, экхимоз, петехиялар, аллергиялық васкулит
- қызба, конъюнктивит, инфекциялар, сепсис, жараның жазылуының нашарлауы
- аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, гипогаммаглобулинемия
- көру бұзылыстары (көздің жіті көрмеуі)
- жедел гепатит
- перикардит, перикардиальді жалқық, жүрек тампонадасы
- гипотензия, тромбоэмболия
- өкпелік фиброз, өкпелік пневмоцистоз, өкпе функциясының жеткіліксіздігі, бронх деміпесі, плевралық жалқық
- олигурия, анурия, электролиттік теңгерімнің бұзылулары
- инфекциялар (белсенді емес созылмалы инфекциялардың реактивациясын қоса), сепсис, конъюнктивит
- компрессиялық сыну
- көңіл-күйдің өзгеруі

*Өте сирек:*

- гематомезис, гематорея, уытты мегаколон
- Стивен-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы), тырнақ пигментациясының өзгерулері, жедел паронихиялар, фурункулез, телеангиоэктазиялар
- ауыру, бұлшықет әлсіздігі немесе парездер, сөйлеу бұзылысы, парестезия, гипестезия, дәм сезудің бұзылуы (ауыздың темір татуы) құрысулар, менингизм, жедел асептикалық менингит, салдану
- ретинопатия, көрудің бұзылуы
- бауыр функциясының жеткіліксіздігі
- агранулоцитоз, сүйек кемігі функциясының ауыр бәсеңдеуі
- жыныстық құштарлықтың төмендеуі, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, етеккір оралымының бұзылулары, қынаптан бөлінділердің бөлініп шығуы
- лимфомалардың пайда болуының жекелеген жағдайлары жөнінде мәлімделді, олар көп жағдайда метотрексат қабылдауды тоқтатқаннан кейін жойылды. Жақын арада жүргізілген зерттеулерде метотрексатпен емдеудің лимфомалар жағдайларының жиілігін арттыратындығы анықталған жоқ.

*Белгісіз:*

- терінің қабыршақтануы, эксфолиативті дерматит
- астения, инъекция орнының некрозы, ісінулер
- лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия
- мұрыннан қан кету, альвеолярлық геморрагия
- эозинофилия

- протеинурия
- жақтың остеонекрозы (лимфопролиферативті ауруларға қатысты салдары).

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлері) бойынша ақпараттық дерекқорға, жағымсыз реакциялары туралы ҚР ұлттық хабарлау жүйесіне тікелей жүгіну керек**
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
http://www.ndda.kz

**Қосымша мәліметтер**
***Дәрілік препараттың құрамы***
Инъекцияға арналған 1 мл ерітіндінің құрамында
*белсенді зат* - 10 мг метотрексат (сусыз),
*қосымша заттар:* 5.4 мг натрий хлориді, 3.488 мг натрий гидроксиді, 983.112 мг инъекцияға арналған су.
***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***
Сары түсті мөлдір ерітінді.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**
0.75 мл, 1 мл, 1.5 мл, 2 мл препараттан алюминий қалпақшаның көмегімен және алмалы-салмалы көк түсті пластмасса қақпақпен бекітілген резеңке тығыны бар, I типті түссіз шыны құтыларда.
1 құтыдан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

**Сақтау мерзімі**
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

***Сақтау шарттары***
Жарықтан қорғалған жерде, 25°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Мұздатып қатыруға болмайды!
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**
Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәліметтер**
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а. 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а. 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:**
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, № 1147, тел/факс: № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

**Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:**
«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, № 1147, тел/факс: № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

**УТВЕРЖДЕНА**
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» января 2026 года
№ N092234, N092235, N092236,
N092237

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

**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. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты другие. Метотрексат.
Код АТХ L04AX03

**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***
- гиперчувствительность к метотрексату и/или любому вспомогательному веществу препарата
- острая печеночная недостаточность, уровень билирубина в сыворотке более 5 мг/дл (85.5 ммоль/л)
- злоупотребление алкоголя

- 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.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

*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.* 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 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.

4. *Функцию почек* следует контролировать с помощью функциональных тестов почек и анализа мочи (см. разделы 4.2 и 4.3). Если уровень креатинина в сыворотке крови повышен, дозу следует уменьшить. Поскольку метотрексат выводится преимущественно почечным путем, в случаях нарушения функции почек можно ожидать повышения его концентрации, что может привести к тяжелым побочным реакциям. В случаях возможной почечной недостаточности (например, у пожилых пациентов) требуется более тщательное наблюдение. Это особенно относится к совместному применению лекарственных средств, которые влияют на экскрецию метотрексата, вызывают повреждение почек

(например, НПВП) или потенциально может привести к нарушениям кроветворения. У пациентов с нарушением функции почек одновременное применение НПВП не рекомендуется. Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. *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.
6. 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.

***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, дифенилгидантоином, тетрациклинами, хлорамфениколом, парааминобензоевой 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 изменяться 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.

*Теофиллин*

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.

Использование *закиси азота* усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, приводя к повышению токсичности, как тяжелая, непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Хотя этот эффект можно уменьшить приемом фолината кальция, одновременного приема закиси азота и метотрексата следует избегать.

*Холестирамин*

Холестирамин может увеличивать непочечное выведение метотрексата за счет нарушения энтерогепатической циркуляции. Замедленный клиренс метотрексата следует рассматривать в комбинации с другими цитостатическими препаратами.

*Лучевая терапия*
Лучевая терапия во время использования метотрексата может увеличить риск некроза мягких тканей или костей.
*Иммуномодулирующие лекарственные препараты*
Особенно в случае ортопедической хирургии, где высока восприимчивость к инфекции, следует с осторожностью применять комбинацию метотрексата с иммуномодулирующими лекарственными препаратами.
*Живые вакцины*
Из-за своего возможного воздействия на иммунную систему метотрексат может фальсифицировать результаты вакцинации и анализов (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции). Во время терапии метотрексатом нельзя проводить одновременную вакцинацию живыми вакцинами.

***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 антиметаболической 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.
У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.
В редких случаях при одновременном назначении антагонистов фолиевой кислоты (триметоприм, сульфаметоксазол) описывалось развитие острой мегалобластной панцитопении.
Фотодерматиты и солнечные ожоги могут возобновляться на фоне терапии

метотрексатом (отставленные реакции). Псориатические 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.
*Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*
Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при применении метотрексата, в большинстве случаев при совместном применении с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами. ПМЛ может привести к летальному исходу. Врачам следует регулярно оценивать пациентов на наличие симптомов ПМЛ и проводить дифференциальную диагностику у пациентов с ослабленным иммунитетом при появлении новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов.
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.
*Женщины детородного возраста/ контрацепция у женщин:*
Женщинам необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения метотрексатом и не менее чем 6 месяцев после прекращения терапии метотрексатом.
Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития, связанных с метотрексатом, и любая существующая беременность должна быть исключена с уверенностью, например результатом теста на беременность. Во время лечения следует повторять тесты на беременность по мере необходимости (например, после любого перерыва в применении контрацепции). Пациентам женского пола с репродуктивным потенциалом необходимо проконсультировать по вопросам предотвращения и планирования беременности.
*Контрацепция у мужчин:*

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. В исследованиях на животных было показано, что метотрексат генотоксичен, поэтому нельзя полностью исключить риск генотоксического воздействия на сперматозоиды. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития или выкидыша после отцовского воздействия низких доз метотрексата (менее 30 мг в неделю). Для более высоких доз недостаточно данных для оценки риска пороков развития или выкидыша в результате отцовского воздействия.
В качестве меры предосторожности сексуально активным пациентам-мужчинам или их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные средства контрацепции во время лечения пациента-мужчины и в течение не менее 6 месяцев после прекращения приема метотрексата. Мужчинам не следует сдавать сперму во время терапии или в течение 6 месяцев после отмены метотрексата.
*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 Метотрексат. 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***

Метотрексат должен назначаться только врачами, имеющими опыт применения метотрексата и полностью понимающими риски терапии метотрексатом.
Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном применении метотрексата. Первую инъекцию Метотрексата следует проводить под непосредственным наблюдением врача.
*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. Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекции при самостоятельном применении метотрексата.
*Дети до 16 лет с полиартритной формой ювенильного хронического артрита:*
Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10-15 мг/м$^2$ поверхности тела **один раз в неделю**. При недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м$^2$ 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) |
|---|---|
| >60 | 100% |
| 30-59 | 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 и желудочно-кишечной системы. Симптомы включают лейкоцитопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, угнетение костного мозга, мукозит, стоматит, язвы во рту, тошноту, рвоту, язвы желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечные кровотечения. У некоторых пациентов не было признаков передозировки. Имеются сообщения о смерти от сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

*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.
У пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, псориатическим артритом или вульгарным псориазом прием фолиевой или фолиновой кислоты может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, воспаление слизистой оболочки полости рта, выпадение волос и повышение активности печеночных ферментов). Перед использованием продуктов с фолиевой кислотой рекомендуется контролировать уровень витамина B12, поскольку фолиевая кислота может маскировать существующий дефицит витамина B12, особенно у взрослых старше 50 лет.
***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.
Перед использованием раствор необходимо визуально проверить. Следует использовать только прозрачные растворы, практически не содержащие частиц. Следует избегать любого контакта метотрексата с кожей и слизистыми оболочками.
Если вы, ваш партнер или опекун заметили появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов, включая мышечную слабость, нарушение зрения, изменения мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к врачу. Описанные состояния могут быть симптомами очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**
Резюме профиля безопасности
Наиболее серьезные побочные реакции метотрексата включают угнетение костного мозга, легочную токсичность, гепатотоксичность, почечную токсичность, нейротоксичность, тромбоэмболические явления, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Наиболее часто (очень часто) наблюдаются побочные реакции метотрексата, которые включают желудочно-кишечные расстройства (например, стоматит, диспепсию, боль в животе, тошноту, снижение аппетита) и нарушения функций печени (например, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), билирубина, щелочной фосфатазы). Другими часто встречающимися побочными реакциями являются лейкопения, анемия, тромбопения, головная боль, усталость, сонливость, пневмония, интерстициальный альвеолит / пневмонит, часто связанный с эозинофилией, язвами во рту, диареей, экзантемой, эритемой и зудом.

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.

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до <1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).*

*Очень часто*:

- стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в животе
- повышение уровня трансаминаз, повышение уровня билирубина, повышение щелочной фосфатазы

*Часто*:

- язвы в полости рта, диарея
- экзантема, эритема, кожный зуд
- головная боль, чувство усталости, сонливость
- 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
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения

*Нечасто*:

- язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта, энтерит, рвота, панкреатит
- фотосенсибилизация, облысение, увеличение ревматических узлов, васкулит, Herpes zoster, кожные язвы, герпетиформные высыпания на коже, крапивница
- дебют сахарного диабета
- головокружение

- цирроз, фиброз и жировая дистрофия печени, снижение сывороточного альбумина
- панцитопения
- воспаление и изъязвление мочевого пузыря, почечная недостаточность, болезненное мочеиспускание, нарушение функции почек, гематурия, гиперурикемия
- фарингит
- воспаление и изъязвление влагалища
- артралгия, миалгия, остеопороз
- депрессия, спутанность сознания

*Редко*:
- гингивит
- повышенная пигментация, акне, экхимоз, петехии, аллергический васкулит
- лихорадка, конъюнктивит, инфекции, сепсис, ухудшение заживления ран,
- аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия.
- расстройства зрения (нечеткость зрения)
- острый гепатит
- перикардит, перикардиальный выпот, тампонада сердца
- гипотензия, тромбоэмболия
- легочный фиброз, легочный пневмоцистоз, легочная недостаточность, бронхиальная астма, плевральный выпот
- олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса
- инфекции (включая реактивацию неактивной хронической инфекции), сепсис, конъюнктивит
- компрессионный перелом
- изменение настроение

*Очень редко*:
- гематемезис, гематорея, токсический мегаколон
- синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения пигментации ногтей, острые паронихии, фурункулез, телеангиоэктазии
- боль, мышечная слабость или парез, расстройство речи, парестезия, гипестезия, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич
- ретинопатия, нарушение зрения
- печеночная недостаточность
- агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга.
- снижение полового влечения, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушения менструального цикла, выделения из влагалища
- 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.

*Неизвестно:*
- отшелушивание кожи, эксфолиативный дерматит
- астения, некроз места инъекции, отеки
- лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия
- носовое кровотечение, альвеолярные геморрагии.
- эозинофилия
- протеинурия
- остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным заболеваниям).

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику, напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

**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 препарата 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 государственном 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 ºС.
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, 1147,
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, 1147,
тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.**
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147,
тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru