

Важная информация, касающаяся безопасности лекарственных средств, содержащих в качестве активной субстанции метотрексат (Метотрексат Сандоз®): Обновлены особые указания относительно назначения (применения) метотрексата во время беременности, контрацепции и влияния на репродуктивную функцию.

Уважаемые Дамы и Господа,

После консультации со Швейцарским агентством по лекарственным средствам, держатели регистрационных удостоверений на лекарственные средства, содержащие метотрексат, хотели бы сообщить Вам следующее:

Краткая информация

- На основании оценки недавно опубликованного документа PRAC PSUR Final Assessment Report for procedure EMEA/H/C/PSUSA/00002014/201706, необходимо обновить и гармонизировать информацию о продукте для всех лекарственных средств, содержащих метотрексат, зарегистрированных в Швейцарии. Существующий текущий текст информации относительно беременности, контрацепции и влияния на репродуктивную функцию, должен быть объединен и адаптирован.
- Беременность: На основании недавно проведенного исследования, самопроизвольные аборт наблюдались у 42,5% беременных женщин, получавших низкую дозу метотрексата (менее 30 мг/неделю). У женщин, страдающих сопоставимым заболеванием и не получавших метотрексат, самопроизвольные аборт наблюдались в 22,5% случаев. Серьезные врожденные пороки развития были зарегистрированы у 6,6% живорожденных младенцев, матери которых получали низкие дозы метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности. У живорожденных младенцев, матери которых страдали сопоставимым заболеванием и не получали метотрексат, пороки развития наблюдались в 4% случаев.
- Мужская контрацепция: В исследованиях на животных метотрексат оказывал генотоксичное действие, поэтому риск возникновения генотоксического действия на сперму не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на то, что существует какой-либо повышенный риск пороков развития или спонтанных абортов, если отец получал низкие дозы метотрексата (менее 30 мг/неделю). Недостаточно данных для оценки риска пороков развития или спонтанных абортов, возникших после приема отцом метотрексата в высоких дозах.

Дополнительная информация

Метотрексат является аналогом фолиевой кислоты, который относится к классу антиметаболитов и иммунодепрессантов. Несмотря на то, что метотрексат изначально разрабатывался в качестве химиотерапевтического средства, в низких дозах лекарственное средство обычно используется для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний.

Контрацепция мужчин/репродуктивная функция мужчин, беременность/экспозиция до зачатия – подверглись оценке в ходе проведенного Европейским агентством лекарственных средств обзора процедуры, периодически обновляемой единой оценки безопасности, упомянутой выше, для лекарственных средств, содержащих в качестве активной субстанции метотрексат. При анализе недавних научных публикаций, в которых изучалось влияние низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю) на репродуктивную функцию мужчин и исход беременности от мужчин, с экспозицией метотрексата, не было выявлено повышенного риска пороков развития ребенка. Это указывает на то, что низкие дозы метотрексата оказывают только временное воздействие на репродуктивную функцию мужчин.

При проведении недавнего крупного проспективного исследования (*Weber-Schondorfer et al.* 2014) изучался совокупный риск возникновения самопроизвольного аборта и основных врожденных пороков развития после воздействия низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю). В исследовании сообщалось о возникновении самопроизвольных абортов у 42,5% беременных женщин, которые проходили лечение низкими дозами метотрексата (менее 30 мг/неделю). Данный показатель составил 22,5% у беременных женщин, страдающих сопоставимым заболеванием и не получавших метотрексат. Врожденные пороки развития наблюдались у

6,6% живорожденных младенцев, матери которых получали лечение низкими дозами метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности. В общей популяции этот показатель составил 2–3% и приблизительно 4% у матерей, страдающих сопоставимым заболеванием и не получавших метотрексат. Кроме того, в исследовании не наблюдалось учащения случаев самопроизвольных аборт или врожденных пороков развития с экспозицией до зачатия. Для наилучшего отражения современных научных данных – было произведено обновление этикетки.

Рекомендации для специалистов здравоохранения

Врачи, выписывающие рецепты, должны знать об обновлении раздела, содержащего особые указания. Следовательно, с женщинами детородного возраста необходимо проводить беседы о возможном влиянии применения лекарственного средства на репродуктивную функцию, вероятности возникновения самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития у ребенка. При прохождении курса лечения, женщины детородного возраста должны знать о необходимости использования эффективного метода контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, шести месяцев после. При наступлении беременности во время лечения метотрексатом или менее, чем через шесть месяцев после, необходимо обратиться к врачу для определения риска вредного воздействия на ребенка, связанного с лечением. Мужчины, имеющие половую активность, или их половые партнерши должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение, по крайней мере, шести месяцев после окончания лечения метотрексатом. Мужчины также не должны выступать в качестве донора спермы в течение этого времени.

Пересмотренная информация в инструкции по медицинскому применению относительно беременности, лактации и репродуктивной функции, приводится в конце данного сообщения, см. Приложение 1.

Отчетность о нежелательных явлениях

В качестве портала для уведомления рекомендуется использовать портал Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий, который был разработан для предоставления данных о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР). Всю необходимую информацию можно найти на сайте www.ndda.kz

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

Представительство акционерного общества «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Курмангазы 95.
Тел.: +7 (727) 258-24-47
Факс: +7 (727) 244-26-51
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

Уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ) на территории Республики Казахстан	Контактное лицо по фармаконадзору на территории Республики Казахстан
<p>С 01 августа 2018 г уполномоченным лицом по фармаконадзору (УЛФ) на территории государственных Евразийского экономического союза является Лагутина Ольга Валерьевна.</p> <p>УЛФ проживает и выполняет свои функции в Российской Федерации, ему предоставлены необходимые средства для извещения о любой нежелательной реакции, возникающей в странах Евразийского экономического союза.</p> <p>Таким образом, все коммуникации по фармаконадзору продолжают осуществляться по единому каналу с единым ответственным лицом, реализующим свою деятельность на региональном уровне.</p>	<p>С 24 августа 2018г. контактным лицом по фармаконадзору на территории Республики Казахстан является Глазкова Юлия Владимировна.</p> <p>Контактные данные: Филиал Новартис Фарма Сервисэз АГ Республика Казахстан ул. Курмангазы 95, 050000, г. Алматы Глазкова Юлия Владимировна Мобильный: +7701 0841959 Тел. +7 727 258 33 03 (вн.403)</p>

Контактные данные УЛФ Группы компаний Новartis
на территории Евразийского экономического союза:

Эл. адрес: drugsafety.cis@novartis.com

Контактные данные:

ООО "Новartis Фарма"

125315, Россия, Москва,

Ленинградский проспект, 72/3

Лагутина Ольга Валерьевна

Мобильный: +7 916 765-00-37;

тел: +7 495 967-12-70 (добавочный 2213);

факс: +7 495 969-21-60

эл. адрес: drugsafety.cis@novartis.com

Приложение 1

Пересмотренная информация о лекарственном средстве (новый текст выделен жирным шрифтом и подчеркнут, удаленный текст зачеркнут)

...

Раздел «Особые указания и меры предосторожности»

Фертильность и репродуктивная функция

Фертильность

Сообщалось, что применение метотрексата вызывает олигоспермию, нарушение менструального цикла и аменорею у пациентов во время и в течение короткого периода после прекращения лечения. Кроме того, применение метотрексата может привести к снижению репродуктивной функции, влияя на сперматогенез и оогенез в период применения лекарственного средства – описанные эффекты, по-видимому, обратимы при прекращении терапии.

Тератогенность – репродуктивный риск

Применение метотрексата является причиной эмбриотоксичности, аборта и пороков развития плода у человека. Возможное влияние на репродуктивную функцию, прерывание беременности и появление врожденных пороков развития ребенка следует обсудить с женщинами детородного возраста (см. «Беременность и лактация»). Перед началом применения лекарственного средства Метотрексат Сандоз® необходимо подтвердить отсутствие беременности. При прохождении курса лечения, женщины, имеющие половую активность, должны знать о необходимости использования эффективного метода контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, шести месяцев после.

Контрацепция мужчин описана в разделе «Беременность и лактация».

...

Раздел «Беременность и лактация»

...

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у женщин

Во время лечения метотрексатом необходимо избегать наступления беременности, должны использоваться эффективные методы контрацепции во время и в течение шести месяцев после лечения (см. Раздел 4.4). До начала терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске возникновения пороков развития, связанных с терапией метотрексатом. Любая существующая беременность должна быть исключена путем принятия соответствующих мер, например, проведение теста на беременность. В соответствии с клиническими требованиями, во время терапии необходимо регулярно повторять проведение тестов на беременность (например, после нарушения контрацепции). Женщины репродуктивного возраста должны быть проконсультированы относительно профилактики и планирования беременности.

Мужская контрацепция

Не известно, присутствует ли метотрексат в сперме. В исследованиях на животных было показано, что метотрексат оказывает генотоксичное действие, поэтому риск возникновения генотоксического действия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск появления пороков развития или спонтанных абортов после экспозиции низких доз метотрексата у отца (менее 30 мг/неделю). Для оценки риска возникновения пороков развития или спонтанных абортов,

возникших после приема отцом метотрексата в высоких дозах, данных недостаточно. В качестве меры предосторожности мужчинам, имеющим половую активность или их половым партнерам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения мужчины и в течение не менее 6 месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны выступать в качестве донора спермы во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения лечения метотрексатом.

Беременность

Применение метотрексата во время беременности не для лечения онкологического заболевания противопоказано (см. раздел 4.3). При наступлении беременности во время лечения метотрексатом или менее, чем через шесть месяцев после, необходимо обратиться к врачу для определения риска возникновения вредного, связанного с лечением, воздействия на плод и проведения УЗИ для подтверждения нормального развития плода. В исследованиях на животных введение метотрексата вызывало репродуктивную токсичность, особенно в течение первого триместра (см. Раздел 5.3). Было показано, что метотрексат является тератогенным для человека; сообщалось, что он вызывает гибель плода, спонтанный аборт и/или врожденные пороки развития (например, пороки развития черепа и лица, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и конечностей).

Метотрексат является мощным тератогенным веществом для человека, обладает повышенным риском возникновения самопроизвольных аборт, ограничений внутриутробного развития и врожденных пороков развития в случае воздействия на организм во время беременности.

- Самопроизвольные аборты были зарегистрированы у 42,5% беременных женщин, которые проходили лечение низкими дозами метотрексата (менее 30 мг/неделю). Данный показатель составил 22,5% у беременных женщин, страдающих сопоставимым заболеванием и не получающих метотрексат.
- Большие врожденные пороки развития наблюдались у 6,6% живорожденных младенцев, матери которых получали лечение низкими дозами метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности. Данный показатель составил приблизительно 4% у беременных женщин, страдающих сопоставимым заболеванием и не получающих метотрексат.

Недостаточно данных для оценки воздействия метотрексата в дозе выше 30 мг/нед. во время беременности, но ожидается, что уровень самопроизвольных аборт и врожденных пороков развития будет более высоким. Сообщалось, что при прекращении применения метотрексата до зачатия, беременность протекала нормально.

Применение метотрексата может вызывать гибель плода, эмбриотоксичность, аборт или развитие тератогенных эффектов (пороки развития черепа и лица, сердечно-сосудистой системы и пороки развития конечностей) при назначении беременным женщинам (см. также «Данные доклинических исследований»). Применение метотрексата противопоказано беременным женщинам.

Поэтому женщины детородного возраста не должны начинать лечение до исключения беременности. Кроме того, следует провести подробную консультацию о серьезных рисках для плода в случае наступления беременности во время лечения метотрексатом (смерть плода и/или пороки развития). Если партнер принимает метотрексат, необходимо соблюдать контрацепцию. Указанный в опубликованной литературе временной интервал между прекращением лечения метотрексатом у одного из двух партнеров и началом беременности составляет от 3 до 12 месяцев. Риск воздействия на репродуктивную функцию следует обсудить с пациентами любого пола, принимающими метотрексат.

Лактация

Поскольку существует вероятность серьезных побочных действий у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, применение метотрексата противопоказано кормящим матерям. Наибольший показатель отношения концентрации грудного молока/плазмы составил 0,08/1.

Фертильность

Метотрексат оказывает влияние на сперматогенез и оогенез и может снизить фертильность. Сообщалось, что применение метотрексата вызывает олигоспермию, нарушение менструального цикла и аменорею. Указанные эффекты являются обратимыми после прекращения терапии.