

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2021 ж. «07» 04
№ N038194, N038192 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Метотрексат медак, 100 мг/мл, инъекцияға арналған ерітінді

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

метотрексат

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл препараттың құрамы, миллиграммен

белсенді зат - метотрексат 100.0 мг,

қосымша заттар: натрий гидроксиді.

Қосымша заттардың толық тізімі 6.1. бөлімінде көрсетілген.

Көлемі 10 мл бір құтыда 1000 мг метотрексат бар.

Көлемі 50 мл бір құтыда 5000 мг метотрексат бар.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инъекцияға арналған ерітінді

Қызғылт сары түсті, бұлыңғырланусыз мөлдір ерітінді

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

- басқа цитоуытты препараттармен біріктірілімде жедел лимфобласттық лейкоз (ЖЛЛ)
- ходжкиндік емес лимфомалар
 - басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктірілімде ересек пациенттерде аралық және қатерлілік дәрежесі жоғары ходжкиндік емес лимфомаларды емдеу үшін
 - басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктірілімде балаларда ходжкиндік емес лимфомаларды емдеу үшін
- метастаздық немесе қайталанатын ауруы бар пациенттерде паллиативті монотерапия үшін бас жән мойын обыры
- басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктірілімде сүт безінің обыры
 - ісік резекциясынан немесе мастэктомиядан кейін адьювантты ем үшін
 - үдемелі ауруды паллиативті емдеу үшін
- хориокарцинома және ұқсас трофобластикалық ісіктер
 - жағымды болжамы бар пациенттерде монотерапия үшін (төмен қауіппен)
 - жағымсыз болжамы бар пациенттерде басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктірілімде (жоғары қауіппен)
- остеосаркома басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктірілімде адьювантты және неоадьювантты ем үшін
- басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктірілімде қуық обыры

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Метотрексат медак инъекцияға арналған 100 мг/мл ерітіндісі интратекальді және люмбальді енгізу үшін жарамайды.

Препаратты антиметаболиттермен химиотерапия жүргізу және тіркелген көрсетілімдерге сәйкес емдеу тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс. Емдеу сызбасы емдеудің қолданыстағы хаттамаларын ескеріп, әрбір пациент үшін жекелей негізде анықталуы тиіс. Метотрексатты вена ішіне, бұлшықет ішіне немесе артерия ішіне инъекция, сондай-ақ вена ішіне инфузия түрінде қолдануға болады. Жоғары дозалармен емдеу кезінде метотрексат вена ішіне үздіксіз инфузия (глюкоза ерітіндісі, изотониялық тұзды ерітінді) түрінде енгізіледі. Дозалар әдетте пациенттің салмағы немесе дене беткейінің ауданы (ДБА) бойынша есептеледі. 100 мг асатын препарат дозалары әдетте вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі.

Минималды ықтимал концентрациядағы дәрілік түрлерді пайдалану керек. Дұрыс есептелмеген дозаларды вена ішіне енгізгеннен кейін уыттанудан өлім жағдайлары туралы хабарланды. Сондықтан дозаны барлық пациенттер үшін мұқият есептеу керек.

Метотрексаттың жоғары дозаларын қамтитын біріктірілген ем басталар алдында лейкоциттер мен тромбоциттер саны тиісті ең төменгі мәндерден аспауы тиіс (лейкоциттер 1000-нан 1500/мкл-ге дейін, тромбоциттер 50000-нан 100000/мкл-ге дейін). Жоғары дозалармен ем жүргізген кезде қан сарысуындағы метотрексат деңгейін тұрақты уақыт аралығымен бақылап отыру қажет. Сынамаларды іріктеу жиілігін және кальций фолинатының дозасын ұлғайту немесе вена ішіне сұйықтық енгізу сияқты шараларды талап ететін қан сарысуындағы метотрексаттың уытты концентрацияларының ең жоғары мәндерін емнің қолданыстағы хаттамаларынан алуға болады.

Метотрексаттың теріге және шырышты қабықтарға тиіп кетуінен аулақ болу керек. Егер метотрексат теріге тиіп кетсе, оны кем дегенде он минут бойы көп мөлшердегі ағынды сумен жуу керек.

Метотрексатпен емдеу кезінде оның қандағы концентрациясын міндетті түрде өлшеу қажет. Метотрексатпен емдеу келесі дозаларға сәйкес жіктеледі:

Төмен дозамен емдеу	Бір реттік доза 100 мг/м ² кем
Орташа дозамен емдеу	Бір реттік доза 100 мг/м ² 1000 мг/м ² дейін
Жоғары дозамен емдеу	Бір реттік доза 1000 мг/м ² артық
100 мг/м ² асатын монодоза түріндегі метотрексатты енгізгеннен кейін кальций (натрий) фолинатын енгізу керек («Кальций фолинатымен «құтқару» емін» қараңыз).	

Метотрексатпен жоғары дозада емдеу (дене беткейінің ауданы > 1000 м²)

Жоғары дозалар бүйрек өзекшелерінде метотрексат немесе оның метаболиттерінің преципитациясына әкелуі мүмкін. Бүйректегі метотрексат преципитациясының профилактикасы үшін диурездің жоғары деңгейін ұстап тұру және натрий бикарбонатын (мысалы, үш сағат сайын 625 мг таблеткадан 5 рет) немесе ацетазоламидті (мысалы, тәулігіне төрт рет ішке 500 мг) ішке қабылдау немесе вена ішіне енгізу жолымен несеп рН 6.5 – 7.0 дейін сілтілендіру жүзеге асыру ұсынылады.

Метотрексатпен жоғары дозалық емді креатинин концентрациясы қалып шегінде болған жағдайда ғана жүргізу керек. Егер бүйрек функциясының нашарлауын көрсететін деректер болса (мысалы, метотрексатпен алдыңғы емнің айқын жағымсыз әсерлері немесе несеп шығуының бұзылуы) креатинин клиренсін анықтау қажет. Дозалауды, препаратты енгізу тәсілі мен реттілігін анықтау үшін емнің қолданыстағы хаттамаларымен танысу керек. Метотрексатпен жоғары дозалық ем кальций фолинатымен «құтқару» емімен қатар жүруі тиіс.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозалау

Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығаратындықтан, креатинин клиренсі бұзылған пациенттерде препараттың баяу шығарылуы күтілуде, бұл күрделі жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде метотрексатты дозалау сызбасы креатинин клиренсіне және қан сарысуындағы метотрексат деңгейі негізінде түзетілуі тиіс. Метотрексатты қолдану бүйрек функциясына теріс әсер етуі мүмкін.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде метотрексатты сақтықпен қолдану керек.

Метотрексат дозаларын түзету үшін қолданыстағы емдеу хаттамаларының нұсқауларын орындау қажет. Метотрексат дозасын түзетудің келесі сызбасы ең жиі ұсынылады:

Креатинин клиренсі > 80 мл/мин: ұсынылған стандарты дозаның 100 %-ы

Креатинин клиренсі = 80 мл/мин: ұсынылған стандарты дозаның 75 %-ы

Креатинин клиренсі = 60 мл/мин: ұсынылған стандарты дозаның 63 %-ы

Креатинин клиренсі < 60 мл/мин: альтернативті ем жүргізу

Сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар пациенттер

Сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар пациенттерде (интерстициальді кеңістіктерде) метотрексаттың шығарылуы төмендейді. Асцит немесе плевралық жалқық сияқты жағдайлар метотрексаттың жартылай шығарылу кезеңін ұзартуы мүмкін және болжанбайтын уыттылыққа әкелуі мүмкін. Метотрексатпен емдеуді бастау алдында, плевралық жалқық пен асцитті дренаждау керек. Метотрексат дозасы қан сарысуындағы метотрексат концентрациясына сәйкес төмендетілуі тиіс.

Егде жастағы пациенттер

Метотрексатты егде жастағы пациенттерде аса сақтықпен қолдану керек. Егде жастағы пациенттерде метотрексат уыттылығының ерте белгілерінің байқалуын мұқият қадағалап отыру керек. Егде жастағы пациенттерде бауыр және бүйрек функциясының төмендеуіне, сондай-ақ жасына қарай дамидың фолаттар қорының азаюына байланысты метотрексат дозасын төмендету қажеттілігін қарастырған жөн. 55 жастан асқан пациенттер үшін, мысалы, ЖЛЛ емдеу үшін модификацияланған емдік хаттамалар қолданылады.

Балалар

Метотрексатты балаларда аса сақтықпен қолдану керек. Дозалауды, препаратты енгізу тәсілі мен реттілігін анықтау үшін емнің бекітілген хаттамаларымен танысу керек.

Метотрексаттың вена ішіне дұрыс есептелмеген дозаларын енгізгеннен кейін өліммен аяқталатын уыттану жағдайлары туралы хабарланған. Сондықтан доза әрбір пациент үшін мұқият есептелген болуы керек.

Ұсынылатын тексерулер мен қауіпсіздік шаралары туралы толығырақ ақпаратты 4.4 бөлімінен қараңыз.

Метотрексатпен емдеу кезінде ауыр уыттылықтың дамуын болдырмау үшін пациенттерді мұқият мониторингілеу қажет.

Метотрексатты қолдану бойынша нұсқаулар мен дозалар әр түрлі көрсетілімдер бойынша айтарлықтай ерекшеленеді. Төменде әрбір нақты жағдайда ауруларды емдеу кезінде өз тиімділігін растайтын кейбір стандартты дозалар мен емдеу хаттамалары келтірілген.

Метотрексатпен емдеу басталғанға дейін дозалауды, препаратты енгізу тәсілі мен реттілігін анықтау үшін емнің қолданыстағы хаттамаларымен танысу керек.

Хориокарцинома және ұксас трофобластикалық аурулар (мысалы, қатерсіз гестациялық трофобластикалық ауру және деструирлейтін хориоаденома)

Келесі сызбалар пайдаланылды, бұл ретте әрқашан емнің қолданыстағы хаттамаларына жүгіну керек.

Қауіп төмен пациенттер

15 - 30 мг/м² кальций (натрий) фолинатымен бірге бес күн бойы бұлшықет ішіне. Әдетте мұндай курстар, қажеттілігіне қарай, курстар арасында бір немесе бірнеше апта бойы

үзіліс, метотрексат ұйыттылығының көріністері жоғалғанға дейін 3-5 рет қайталануы мүмкін.

Қауі жоғары пациенттер

Біріктірілген ем: метотрексат вена ішіне дене беткейінің ауданы 300 мг/м^2 бір реттік доза түрінде. Толық ақпарат ЕМА/СО-хаттама сияқты бекітілген емдеу хаттамаларында ұсынылған.

Сүт безінің обыры

Метотрексат циклдің бірінші және сегізінші күні циклофосфамидпен ішке немесе вена ішіне және фторурацилмен бірге CMF хаттамасына сәйкес вена ішіне 40 мг/м^2 дозада қолданылды.

Бас және мойын обыры

Метотрексатпен монотерапия: дене беткейі ауданының $40\text{-}60 \text{ мг/м}^2$ аптасына бір рет вена ішіне болюстік инъекция түрінде. Әрқашан қолданыстағы емдеу хаттамаларына сүйену керек.

Ходжкиндік емес лимфомалар

Метотрексат балалар мен ересектерде Ходжкиндік емес лимфоманы емдеу үшін біріктірілген емдеу хаттамалары бойынша қолданылады. Метотрексат аурудың сатысына, жасына және гистологиялық типіне сәйкес полихимиотерапияның алуан түрлері шеңберінде қолданылады.

Әрқашан қолданыстағы емдеу хаттамаларына сүйену керек.

Балалар

Орташа дозалы және жоғары дозалы метотрексатпен емдеуге арналған дозалар диапазоны вена ішіне инфузия түрінде $300\text{-}ден\ 5000 \text{ мг/м}^2$ дейін ауытқиды. Метотрексатты дозалау бойынша толық ақпарат қолданыстағы емдеу хаттамаларында, мысалы, NHL-BFM хаттамасында ұсынылған.

Ересектер (аралық және қатерліліктің жоғары дәрежесі)

Метотрексат преднизолонмен, доксорубицинмен, циклофосфамидпен, этопозидпен, цитарабинмен, блеомицинмен және винкристинмен дене беткейінің ауданына 120 мг/м^2 бір реттік доза түрінде біріктірілген емдеу қолданылады.

ОЖЖ орналасқан ходжкиндік емес лимфома

Клиникалық зерттеулерде моно- немесе біріктірілген ем кезінде $1.5 - 4 \text{ г/м}^2$ в/і арасындағы бір реттік енгізу түрінде тиімді доза қолданылды. Толық ақпарат қолданыстағы емдеу хаттамаларында ұсынылған.

Жедел лимфобласттық лейкоз (ЖЛЛ)

Метотрексат дозасын анықтау кезінде әрқашан емдеу хаттамаларына сүйену керек.

Төмен дозаларда метотрексат жедел лимфобласттық лейкозы бар балалар мен ересектерде ремиссияны қолдау үшін біріктірілген емдеу хаттамаларының шеңберінде қолданылады. Метотрексаттың әдеттегі бір реттік дозалары $20\text{-}40 \text{ мг/м}^2$ шегінде болады.

Адекватты біріктірілген емді таңдауға қауіп тобы, жасы және иммунологиялық қосалқы топтар сияқты факторлар әсер етуі мүмкін. В-жасушалық типтегі ЖЛЛ кезінде арнайы емдеу хаттамаларын пайдаланады.

Балалардағы ЖЛЛ

Әдеттегі бір реттік доза ДБА $1 \text{ г/м}^2 - 5 \text{ г/м}^2$ (шоғырландырушы ем кезінде) құрайды.

Толық ақпаратты ALL-BFM емінің хаттамаларынан табуға болады.

Ересектердегі ЖЛЛ

Әдеттегі бір реттік доза GMALL емінің хаттамасына сәйкес ДБА 1.5 г/м^2 құрайды.

Қуық обыры

Метотрексат винбластинмен, доксорубицинмен және цистплатинмен (M-VAC сызбасы) біріктірілген емдеу ДБА 30 мг/м^2 дозада қолданылады.

Толық ақпарат қолданыстағы емдеу хаттамаларында ұсынылған, мысалы, M-VAC.

Остеосаркома

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, 100 mg/ml solution for injection

Version date: 04/2021

Тиімді адьювантты химиотерапия бірнеше цитоуытты химиотерапиялық препаратты енгізуді талап етеді. Метотрексатты аптасына бір рет жоғары дозаларда (6 - 12 г/м²) вена ішіне қолданады. Кальций (натрий) фолинатымен «құтқару» емі қажет. Толық ақпарат қолданыстағы бекітілген емдеу хаттамаларында ұсынылған, мысалы, COSS.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр жеткіліксіздігі
- анемия, лейкопения және/немесе тромбоцитопения (мысалы, бұдан бұрын болған сәулелік ем немесе химиотерапиядан кейін) сияқты гемопоэздік жүйенің айқын функционалдық бұзылуы
- сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі
- белсенді фазадағы ауыр инфекциялар
- иммун тапшылығы синдром(дар)ының айқын көрінген белгілері немесе зертханалық расталуы
- жүктілік, емшек емізу
- бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 60 мл/мин кем)
- алкогольді шамадан тыс тұтыну
- стоматит, асқазан-ішек жолының ойық жаралы зақымдануы

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Метотрексат медак инъекцияға арналған 100 мг/мл ерітіндісін антиметаболиттермен химиотерапияны және тіркелген көрсетілімдерге сәйкес емдеуді жүргізу тәжірибесі бар дәрігерлер ғана тағайындай алады.

Метотрексатпен ем кезінде ауыр уыттану немесе өліммен аяқталатын уыттану мүмкіндігіне байланысты орта немесе жоғары дозаларын өміріне қауіп төндіретін онкологиялық аурулары бар пациенттерге ғана қолданған жөн. Метотрексатпен емдеу салдарынан өліммен аяқталатын сирек жағдайлар туралы хабарламалар бар.

Метотрексатпен ем алатын пациенттер уыттанудың алдын алу және уытты жағымсыз әсерлерге жылдам диагностиканы қамтамасыз ету мақсатында мұқият бақылауда болулары тиіс. Ерекше қатаң мониторинг бұдан бұрын болған сәулелік емнен (әсіресе жамбас аумағында), гемопоэздік жүйенің функционалдық бұзылуынан (мысалы, бұдан бұрын болған сәулелік ем немесе химиотерапиядан кейін) жалпы жағдайдың нашарлауынан кейінгі пациенттерде, сондай-ақ егде жастағы пациенттерге және өте кішкентай балаларға көрсетілген.

Пациенттер емнің қауіптері мен пайдасы туралы, уыттылық белгілері пайда болған кезде дәрігерге дереу хабарлау қажеттігі туралы, сондай-ақ емдеу кезінде қажетті тексерулер мен қауіпсіздік шаралары туралы толықтай хабардар болуы тиіс.

Метотрексатпен емді тоқтату әрдайым уытты әсерлердің толық жоғалуына әкелген жоқ.

Метотрексатпен ем жүргізу кезінде қандағы метотрексаттың концентрациясын міндетті түрде өлшеу қажет.

Плевралық жалқық немесе асциті бар пациенттер емдеу басталғанға дейін дренажды емшарадан өтуі тиіс немесе емдеу тоқтатылуы тиіс (4.2 бөлімін қараңыз).

Стоматит, диарея, қан құсу немесе қара нәжіс пайда болған жағдайда геморрагиялық энтериттің, тесілу немесе сусызданудың даму қаупіне байланысты метотрексат енгізуді тоқтатқан жөн.

Инсулинге тәуелді қант диабетінен зардап шегетін пациенттер бауыр циррозының пайда болу және трансaminaза деңгейінің жоғарылау мүмкіндігіне байланысты мұқият бақылауда болулары тиіс.

Үдемелі ісік үдерісі бар пациенттерде **ісіктің лизис синдромы** дамуы мүмкін.

Миелосупрессорлық немесе иммуносупрессорлық әсерді тудыратын (мысалы, цитостатиктермен), дәрілік заттармен **премедикация** жағдайында немесе **сәулелік ем** бұрын болған жағдайда сүйек кемігі тарапынан уыттылықтың және иммуносупрессияның күшеюі байқалуы мүмкін.

Бас ауыруынан салдануға, комаға және инсультқа ұқсас эпизодтарға дейін ауытқыған және метотрексатты **цитарабинмен біріктірілімде** алған негізінен жас адамдар мен жасөспірімдерде кездескен ауыр неврологиялық жағымсыз реакциялардың жағдайлары туралы хабарламалар бар.

Метотрексатты (әдетте үлкен дозаларда) **қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен** (КҚСП) бірге бір уақытта қолданған кезде сүйек кемігінің кенеттен ауыр (кейде өліммен аяқталатын) бәсеңдеуі, апластикалық анемия және асқазан-ішек уыттылығы туралы хабарламалар бар. Бұл дәрілік заттар метотрексаттың уыттылығын күшейтеді, бұл ауыр гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығынан өлімге әкелуі мүмкін. Нефроуытты және гепатоуытты потенциалы бар (алкогольді қоса) басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қолданудан аулақ болған жөн.

Краниоспинальді сәулеленуден өткен пациенттерге метотрексатты вена ішіне енгізгеннен кейін лейкоэнцефалопатияның дамуы туралы хабарланған. Созылмалы **лейкоэнцефалопатия** краниальді сәулеленусіз «құтқару» препараты ретінде кальций фолинатымен метотрексаттың көп реттік жоғары дозаларын алған пациенттерде де байқалған. Метотрексат енгізуді тоқтату әрдайым толық қалпына келуге әкеле бермейді.

Жоғары дозалық емдеу сызбасын алған пациенттерде транзиторлы **жедел неврологиялық синдром** байқалған. Бұл неврологиялық бұзылыстың көріністері мінез-құлықтың бұзылуын, уақытша соқырлық пен бұзылған рефлексстерді қоса, ошақтың сенсомоторлық белгілерін қамтуы мүмкін. Нақты себебі белгісіз.

Жедел лимфобласттық лейкоз жағдайында метотрексат сол жақ эпигастральді аймақта (лейкозды жасушалардың бұзылуына байланысты көкбауыр капсуласының қабынуы) ауыруды туындатуы мүмкін.

Өкпе дисфункциясы бар пациенттерді көз жазбай бақылауды іске асыру қажет. Әдетте ентігу, жөтел (әсіресе құрғақ, өнімсіз жөтел), қызба, кеуде қуысының ауыруы, гипоксемия және кеуде қуысының рентген кескінінде инфильтраттар сияқты симптомдарды қамтитын **өкпе зақымдануы, интерстициальді пневмонит және альвеолит** әлеуетті қауіпті зақымдануға сілтеуі мүмкін және емдеуді тоқтатуды және мұқият тексеруді қажет етеді. Өкпе биопсиясы интерстициальді ісінуді, моноклеарлы инфильтраттарды немесе гранулемаларды анықтаған. Өкпе симптомдары бар пациенттерде метотрексатпен емдеуді тоқтатқан жөн, сондай-ақ инфекцияны жоққа шығару үшін мұқият тексеруді жүргізу қажет. Өкпе зақымданулары емнің кез-келген кезеңінде және метотрексаттың кез-келген дозасында, тіпті аптасына 7.5 мг дозада да пайда болуы мүмкін.

Ревматологиялық және оған ұқсас көрсетілімдерде метотрексатты қолдану кезінде өкпенің альвеолярлық қан кетулерінің дамуы туралы хабарланған. Бұл асқыну сондай-ақ васкулитпен және басқа қатарлас аурулармен байланысты болуы мүмкін. Өкпенің альвеолярлық қан кетулеріне күдік болғанда диагнозды растау үшін жедел тексеру жүргізу қажет.

Метотрексатпен ем кезінде өліммен аяқталатын әлеуетті **оппортунистік инфекциялар**, әсіресе *Pneumocystis jirovecii* пайда болуы мүмкін. Пациенттерде өкпе симптомдары пайда болған кезде *Pneumocystis jirovecii* инфекциясының мүмкіндігін қарастыру керек.

Метотрексатты бір немесе көп рет қабылдағаннан кейін уытты эпидермальді некролизді (Лайелл синдромы) немесе Стивенс-Джонсон синдромын қоса, ауыр, кейде өліммен аяқталатын дерматологиялық реакциялар туралы хабарланды.

Метотрексатпен ем кезінде иммунизациялау тиімсіз болуы мүмкін, сондықтан **тірі вирустық вакциналармен** иммунизациялау әдетте ұсынылмайды. Метотрексатпен ем

алған пациенттерде шешекке қарсы вакцинациялаудан кейін кең таралған вакциналық инфекциялар туралы хабарланған. Метотрексат иммуносупрессиялық белсенділікке ие, сондықтан жүргізілетін вакцинацияға имундық жауапты төмендетуге болады. Сондықтан пациенттердің имундық реакциялары маңызды немесе елеулі болған кезде метотрексаттың иммуносупрессорлық әсерін назарға алу керек.

Метотрексаттың иммуносупрессорлық әсеріне байланысты, препаратты белсенді инфекциясы бар пациенттерде немесе әлсіреген пациенттерде сақтықпен қолданған жөн. Препарат әдетте **иммун тапшылығы синдромының** анық айқын немесе зертханалық расталған белгілері бар пациенттерге қарсы көрсетілген.

Қатерлі лимфомалар төмен дозалық метотрексатты алып жүрген пациенттерде пайда болуы мүмкін, бұл жағдайда ем тоқтатылуы тиіс. Лимфоманың өздігінен кері даму белгілерінің болмауы цитоуытты емді бастауды қажет етеді.

Кейбір жағдайда метотрексатпен емді тоқтатқаннан кейін қайтымды болған лимфоманың дамуы туралы хабарламалар бар. Одан өзге, бірнеше зерттеулер метотрексаттың адамдарда онкологиялық аурулардың басқа түрлерін тудыруға қабілеттілігі зерттелді, бірақ алынған нәтижелер метотрексатпен емдеу кезінде канцерогендік қауіптің болуын растамады.

Ұсынылатын тексерулер және сақтық шаралары

Дағдылы зерттеулер ретінде метотрексатты енгізер алдында кеуде қуысының рентгенін жасаған жөн. Бұдан басқа, метотрексатты енгізер алдында төмендегі тексерулерді жүргізу және сақтық шараларын сақтау ұсынылады: бастапқы бағалау лейкоцитарлық формуланы және тромбоциттер санын, бауыр ферменттерін, анықтаумен қанның жалпы талдамасын (ҚЖТ), бүйрек функциясының тесттерін, гепатиттерге (А, В, С) серологиялық талдаманы, өкпенің функционалдық тесттері және туберкулездың диагностикасын қамтуы тиіс. Несеп талдамасын алдыңғы және кейінгі тексерулердің бір бөлігі ретінде жүргізген жөн.

Ем кезінде мынадай тексерулерді жүргізу керек:

- емдеу хаттамасына сәйкес метотрексат дозасын анықтау үшін қандағы метотрексат деңгейін мониторингілеу.
- шырышты қабықтың өзгеру мәніне ауыз қуысы мен жұтқыншақты үнемі тексеру. Көптеген жағдайларда шырышты қабықтың ойылуы лейкоциттер және/немесе тромбоциттер деңгейі төмендеуінің алдында болады.
- жиілігі күнделіктен апта сайынғыға дейін лейкоциттер мен тромбоциттер санын үнемі есептеуді жүргізу керек.
- күнделіктен апта сайынғыға дейін қанның толық жалпы талдамасын үнемі жүргізу керек.
- бауыр және бүйрек функциясына, әсіресе метотрексатпен жоғары дозалық ем жағдайында үнемі бақылау жүргізу керек. Креатинин, мочевина және электролиттерді 2 және 3 күні, метотрексаттың ерте кезеңде шығарылуының бұзылу қаупін анықтау үшін тексеру қажет.
- ұзақ уақыт бойы ем жағдайында, қажет болса, сүйек кемігінің зерттеуін жүргізу керек.
- қажет болса қан құю үшін препараттарды дайындау керек.

Метотрексатпен емдеу барысында зертханалық талдамаларды, қалай болғанда да, 2 ай сайын қайталау керек.

Қандағы метотрексаттың деңгейін бақылау метотрексаттың уыттылығын біршама төмендетуге мүмкіндік береді, қандағы метотрексат деңгейінің жүйелі мониторингілеу қажеттілігі метотрексат дозасына немесе терапия хаттамасына байланысты.

Плевралық жалқық, асцит, асқазан-ішек жолдарының обструкциясы, сусыздану, ацидурия, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер цисплатинмен алдыңғы емдеуден кейін қандағы метотрексаттың жоғары немесе ұзақ сақталатын деңгейіне бейім. Кейбір пациенттерде метотрексат клиренсінің баяулауы осы жағдайлар болмаған кезде де болуы

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, 100 mg/ml solution for injection

Version date: 04/2021

мүмкін. Мұндай пациенттердің 48 сағаттың ішінде сәйкестендірілуі маңызды, себебі метотрексаттың уыттылығы қайтымсыз болуы мүмкін.

Кальций (натрий) фолинатымен «құтқару» емін метотрексаттың ДБА 100 мг/ м² асатын дозаларда енгізгеннен кейін жүргізген жөн. Кальций (натрий) фолинатының дозасы метотрексаттың дозасына және емнің ұзақтығына байланысты. Кальций (натрий) фолинатымен адекватты резервті емдеуді метотрексатты енгізгеннен кейін 42 және 48 сағаттың аралығында бастаған жөн. Қан сарысуындағы метотрексат деңгейін кальций (натрий) фолинатымен «құтқару» емін қанша уақыт жалғастыру керектігін анықтау үшін метотрексатты енгізу басталғаннан кейін 24, 48 немесе 72 сағаттан кейін өлшеу керек. Метотрексатпен жоғары дозалық емі, сондай-ақ метотрексаттың кездейсоқ артық дозалануы жағдайында уыттылығын азайту және метотрексаттың уытты әсеріне қарсы әсер ету үшін кальций (натрий) фолинатын қолдану көрсетілген.

Лейкопения және тромбоцитопения метотрексатты енгізгеннен кейін әдетте 4-14 күннен кейін дамиды. Сирек жағдайларда лейкопенияның қайталануы метотрексатты енгізгеннен кейін 12-21 күннен кейін дамуы мүмкін. Метотрексатпен емді егер пайдасы ауыр миелосупрессия қаупінен жоғары болса ғана жалғастырған жөн (4.2 бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясын зерттеу: Бауыр тарапынан уыттылықтың бірінші белгілеріне ерекше мән берген жөн. Метотрексат жедел **гепатитті**, сондай-ақ созылмалы фиброз бен циррозды (кейде өліммен аяқталатын) туындатуы мүмкін. Бауыр функциясының талдамасында немесе бауыр биопсиясында кез келген ауытқулар анықталса, сондай-ақ егер ауытқулар емнің кезінде дамыса, емдеуді бастамау керек немесе тоқтату қажет. Талдамадағы мұндай бұзылулар екі аптаның ішінде қалыпты мәніне келуі керек, содан соң дәрігердің шешімі бойынша емдеуді қайта бастауға болады. Бауыр функциясының немесе III типті коллаген пептидінің биохимиялық талдамаларының сериясы гепатоуыттылықты қаншалықты дәл диагностикалайтынын білу үшін әрі қарай зерттеулер қажет. Бұл бағалау қауіп факторларымен және онсыз, мысалы ішімдікке салынған, бауыр ферменттерінің үнемі жоғары деңгейі, анамнезде бауыр аурулары, отбасылық анамнезде туа біткен бауыр аурулары, қант диабеті, семіздік және гепатоуытты препараттармен немесе химиялық заттарды ұстау алдында емделген, сондай-ақ метотрексатпен ұзақ уақыт бойы емдеу немесе 1.5 г және одан жоғары кумулятивті дозаларға жету кезінде пациенттерді дифференциалдауға мүмкіндік беруі тиіс.

Сарысудағы бауыр ферменттерінің скринингі: трансаминаза деңгейінің 13 - 20 % жиілікпен норманың жоғарғы шегінен екі-үш есе жоғары қысқа мерзімді жоғарылауы туралы хабарланды. Бауыр ферменттерінің тұрақты ұлғаю деңгейі жағдайда дозаны төмендету немесе емді тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн.

Аса қажеттілік болмаған жағдайда бауырға уытты әсер етуі ықтимал болғандықтан метотрексатпен емдеу кезінде басқа гепатоуытты препараттарды қолданбаған жөн, сондай-ақ алкогольді тұтынудан аулақ болу немесе айтарлықтай төмендету керек (4.5 бөлімін қараңыз). Басқа гепатоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір уақытта қолданатын пациенттерде бауыр ферменттерін мұқият бақылауды жүргізу керек. Мұндай шараларды гепатоуытты препараттарды бір мезгілде қабылдаған кезде қолдану керек.

Бауыр зақымдануы бауыр ферменттерінің деңгейін өлшеу кезінде емес, бауыр биопсиясы кезінде ғана анықталады. Бауырдың биопсиясын жүргізу мүмкіндігін метотрексаттың > 1.5 г кумулятивті дозаларын алған кезде, бауыр жеткіліксіздігіне күдік болғанда қарастыру қажет.

Метотрексат **В гепатиті инфекциясының реактивациясын** туындатуы және С гепатиті кезінде жағдайды қиындатуы мүмкін. Метотрексатпен емді тоқтатқаннан кейін В гепатиті реактивациясының сирек жағдайлары байқалған. Бауыр функциясын зерттеу нәтижелері пациентте бар В немесе С гепатиті инфекцияларына қатысты бағалаған жөн. Кейбір инфекцияланған пациенттер үшін емнің баламалы хаттамасын таңдау керек.

Метотрексат олигурия, анурия және креатинин деңгейінің жоғарылауымен қатар жүретін **бүйректің зақымдануын** туындатуы мүмкін, бұл жедел бүйрек жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін. Нефроуыттылық ең алдымен бүйрек өзекшелерінде метотрексаттың және оның метаболиттерінің преципитациялануымен шартталған.

Бүйрек функциясын метотрексат енгізуге дейін, оның барысында және аяқталғаннан кейін мұқият бақылау керек.

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі дамыған жағдайда сақ болған жөн.

Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылады. Бүйрек функциясының бұзылуы болғанда метотрексат енгізу препараттың бүйректе уытты мөлшерінің жинақталуына немесе әрі қарай бүйректің зақымдануына әкелуі мүмкін. Диурездің жоғары деңгейі және несепті рН > 7.0 дейін сілтілендіру бүйректік уыттылықты төмендетуі мүмкін. Метотрексаттың инфузиясы кезінде **диурезді және несептің рН** бақылау керек. Бүйреkteгі уыттылықты төмендету үшін вена ішіне сұйықтық енгізу және несепті сілтілендіру (рН > 7) керек.

Бүйрек функциясының бұзылуын (мысалы, алдыңғы метотрексатпен ем кезінде анық жағымсыз әсерлер немесе несеп шығарудың бұзылуы) нұсқайтын деректер бар болса креатинин клиренсін анықтау қажет. Метотрексатпен жоғары дозалық ем креатининнің концентрациясы норма шегінде болса ғана жүргізілуі тиіс. Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылатындықтан, креатинин клиренсі төмендеген пациенттерде препараттың баяу шығарылуы күтіледі, бұл күрделі жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін.

Дозасын белгілеу үшін емнің қолданыстағы хаттамаларымен, препаратты енгізу тәсілі мен жүйелілігімен танысу керек. Егер қандағы креатинин концентрациясы артса, метотрексат дозасын азайтқан жөн. Егер сарысудағы креатинин деңгейі 2 мг/дл (176.8 мкмоль/л) жоғары болса, әсіресе егер препараттың шығарылуын төмендететін немесе бүйрек функциясын нашарлататын (мысалы, ҚҚСП) бір мезгілде дәрілік заттар тағайындалса, баламалы емді таңдаған жөн.

Құсу, диарея немесе стоматит **сусыздануға** әкелуі мүмкін, бұл уытты әсерлерді күшейтуі мүмкін. Метотрексатпен емдеуді аталған көрсеткіштер қалпына келгенге дейін тоқтатқан жөн.

Метотрексаттың бастапқы немесе өзгертілген дозаларын қолдану кезінде, немесе қанда метотрексат деңгейі (мысалы, сусыздану, бүйрек функциясының бұзылуы, ҚҚСП бір мезгілде қолдану) артуының жоғары қаупі бар кезеңдерде де жиі мониторинг қажет болуы мүмкін.

Метотрексатты ойық жаралы колит бар пациенттерде ерекше сақтықпен қолдану керек.

Метотрексат пен сәулелік емді біріктірген кезде жұмсақ тіндердің некрозы және остеонекроз байқалуы мүмкін.

Лейкоциттер немесе тромбоциттер (мысалы, метотрексатпен емді дереу тоқтату) саны төмендеген, бауыр функциясының бұзылуы (кем дегенде екі апта кезеңге емді тоқтата тұру), бүйрек жеткіліксіздігі (дозану түзету), диарея және ойық жаралы стоматит (емді тоқтату) болған жағдайда белгілі бір шараны қабылдаған жөн.

Педиатрияда қолданылуы

Метотрексатты балаларда сақтықпен қолдану керек. Емдеуді балаларға арналған қолданыстағы емдеу хаттамаларына сәйкес жүргізген жөн.

Аралық дозада (1 г/м²) метотрексатты вена ішіне алған жедел лимфобласттық лейкозы бар балаларда жайылған немесе парциальді эпилепсиялық ұстамалар сияқты кенеттен жиі байқалған ауыр нейроуыттылық туралы хабарланды. Пациенттерде әдетте диагностикалық визуализациялық зерттеулер кезінде симптоматикалық лейкоэнцефалопатия және/немесе микроангиопатиялық кальцификаттардың белгілері байқалған.

Егде жастағы адамдар

Метотрексатты егде жастағы пациенттерде аса сақтықпен қолданған жөн. Метотрексат уыттылығының ерте белгілерінің пайда болу мәніне егде жастағы пациенттерді мұқият бақылау қажет. Метотрексаттың клиникалық фармакологиясы егде жастағы пациенттерде жақсы зерттелмеген.

Бауыр және бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты, сондай-ақ жас ұлғая болатын фолаттар қорының азаюына байланысты егде жастағы пациенттерде дозаны төмендетуді қарастыру керек. 55 жастан асқан пациенттер үшін, мысалы, ЖЛЛ емдеу үшін модификацияланған емдеу хаттамалары қолданылады.

Метотрексат қабылдау кезеңінде гаметогенезге әсер етеді және емді тоқтатқан кезде қайтымды деп саналатын фертильділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Метотрексатты қабылдау кезеңінде және одан кейін кемінде 6 ай бойы ұрықтанудан аулақ болу керек. Бұл туралы пациенттер мен олардың серіктестеріне хабарлау керек.

Фертильділік

Метотрексат қолданған кезде сперматогенезге әсер етеді және емді тоқтатқаннан кейін қайтымды болып табылатын фертильділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Контрацепция әдістерін препаратты қолданудың барлық кезеңінде, сондай-ақ ем аяқталғаннан кейін кемінде 6 ай бойы пайдалану керек. Пациенттер мен олардың серіктестері осы нұсқауларды орындауы қажет.

Тератогенділік – репродуктивті қауіп

Метотрексат емдеу кезінде және ол аяқталғаннан кейін қысқа уақыт ішінде көріс табатын олигоспермияны, етеккір дисфункциясын және аменореяны тудырады, сондай-ақ сперматогенезге және овогенезге әсер етеді және емдеу кезінде репродуктивті функцияны төмендетуі мүмкін екендігі хабарланған. Бұл әсерлер емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды.

Метотрексат эмбриоуытты, сондықтан адамда түсік тастау және шарананың даму ақауларын туындатуы мүмкін. Демек, репродуктивті функцияға, жүктілікті тоқтатуға және туа біткен даму ақауларына қатысты ықтимал қауіптерді бала туатын жастағы әйелдермен талқылау қажет. Метотрексатты қолданар алдында жүктіліктің жоқтығын растау керек.

Емдеу кезінде, сондай-ақ барысында, емді тоқтатқаннан кейін кем дегенде алты ай бала туатын жастағы әйелдерге тиімді контрацепция әдістерін пайдалану керек.

Натрий

10 мл құты

Көлемі 10 мл бір құтыда 115,01 мг натрий бар, бұл ересек адам үшін ДДҰ ұсынған 2 г натрийдің ең жоғары тәуліктік дозасының 5,75%-ына баламалы.

50 мл құты

Көлемі 50 мл бір құтыда 575,04 мг натрий бар, бұл ересек адам үшін ДДҰ ұсынған 2 г натрийдің ең жоғары тәуліктік дозасының 28,75%-ына баламалы.

Қалпына келтірілген ерітінді

Глюкоза (5 %) және натрий хлориді (0.9 %) ерітінділерінде сұйылтқаннан кейін метотрексат ерітінділері арнайы жарықтан қорғаусыз бөлме температурасында 24 сағат бойы химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты.

Микробиологиялық тұрғыдан препарат ерітіндісін дереу қолдану керек. Егер препарат ерітіндісі дереу пайдаланылмаса, онда пайдаланушы егер сұйылту бақыланатын және бекітілген асептикалық жағдайларда жүргізілмесе, 2 °С-ден 8° С-ге дейінгі температурада 24 сағаттан аспауы тиіс сақтау шарттары мен ұзақтығы үшін жауапты болады.

Метотрексат медак инъекцияға арналған 100 мг/мл ерітіндісі глюкоза (5 %) ерітіндісі немесе натрий хлоридінің (0.9 %) ерітіндісі сияқты құрамында консерванттар жоқ ерітінділермен қосымша сұйылтылуы мүмкін.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Азот тотығын қолдану метотрексаттың фолат метаболизміне әсерін күшейтеді, бұл ауыр, күтпеген миелосупрессия, интратекальді енгізу кезінде стоматит және нейроуыттылық сияқты жоғары уыттылыққа әкеледі. Бұл әсер кальций фолинатын енгізу арқылы азайтылуы мүмкін болса да, оларды бір мезгілде пайдаланудан аулақ болу керек.

L-аспарагиназаны бір мезгілде қолдану метотрексат әсерлеріне қатысты антагонистік болып табылады.

Холестирамин энтерогепатикалық айналымды тоқтату арқылы метотрексаттың бүйрексіз шығарылуын арттыруы мүмкін.

Эритроциттер концентраттарын (эритроциттік масса) метотрексатпен бір мезгілде енгізгенде сақтық таныту керек. 24 сағат ішінде метотрексат енгізілген және кейіннен қан құю жүргізілген пациенттерде қандағы метотрексаттың ұзақ жоғары концентрацияларынан туындаған жоғары уыттылық байқалды.

Сирек хабарлама деректер бойынша, сульфонамидтер, триметоприм/сульфаметоксазол метотрексат алатын пациенттерде сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуін күшейтеді, бұл өзекшелік секрецияның және/немесе аддитивті антифолатты әсердің азаюы есебінен болуы ықтимал. **Фолий қышқылының** бұрыннан бар **тапшылығы** болған жағдайда метотрексаттың уыттылығы артады. Емдеу тиімділігі тетрагидрофолий қышқылы препараттарымен бұзылуы мүмкін. Құрамында фолий қышқылы бар дәрумендік препараттар метотрексатқа реакцияны өзгерте алады (шамадан тыс «құтқару» емі).

Метотрексатпен және басқа да потенциалды **гепатоуытты препараттармен** (мысалы, лефлуномидпен, азатиопринмен, сульфасалазинмен, ретиноидтармен) бір мезгілде ем алатын пациенттер гепатоуыттылық қаупінің жоғары болуына байланысты мұқият бақылауда болуы тиіс.

Бүйрек үсті безі қыртысының кортикостероидтарымен терінің белдемелі герпесінен емделген, метотрексатпен ем алатын, пациенттерде жекелеген жағдайларда диссеминацияланған белдемелі теміреткі көрініс тапты.

Глюкокортикостероидтармен ем қабылдайтын пациенттерде қауіпті герпестің терідегі көріністері бойынша метотрексатты тағайындау сирек жағдайларда герпестік инфекцияның жайылған түрінің дамуына әкелуі мүмкін.

Метотрексат **лефлуномидпен** біріккенде панцитопенияның даму қаупін арттыруы мүмкін.

Метотрексат алғашқы өту метаболизмінің бұзылуы есебінен қан плазмасындағы **меркаптопуриннің** деңгейін жоғарылатады. Сондықтан метотрексат пен меркаптопуриннің біріктірілімі дозаны түзетуді талап етуі мүмкін.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (мысалы, индометацин, ибупрофен) мысалы, остеосаркоманы емдеу үшін жүргізілетін метотрексатпен жоғары дозалы емге дейін немесе онымен бір мезгілде тағайындамаған жөн. Кейбір қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды метотрексатпен бірге қолданғанда қандағы метотрексат деңгейінің жоғарылауы және ұзақ уақыт сақталуы туралы хабарланған, бұл ауыр гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығы салдарынан өліммен аяқталуға әкелді. Бұл дәрілік заттар жануарлардың модельдерінде метотрексаттың өзекшелік секрециясын азайтады және қандағы метотрексат деңгейінің артуы есебінен оның уыттылығын арттыра алады.

Ішке қабылдауға арналған антибиотиктер, мысалы, тетрациклин, хлорамфеникол, және қолдану ауқымы кең сіңірілмейтін антибиотиктер ішекте метотрексаттың сіңуін азайтуы немесе ішек микрофлорасы мен дәрілік заттың метаболизмін бактериялармен басу арқылы энтерогепатикалық айналымға әсер етуі мүмкін.

Пенициллиндер мен сульфонамидтер метотрексаттың бүйрек клиренсін азайтуы мүмкін.

Метотрексаттың төмен және жоғары дозаларын енгізу кейіннен гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығымен қандағы метотрексат деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Фенитоин концентрациясының төмендеуі преднизолон, винкрестин, меркаптопурин, жоғары дозалы метотрексат және кальций (натрий) фолинатымен «құтқару» емін алған ЖЛЛ бар пациенттерде байқалды.

Приметаминді және ко-тримоксазолды (триметоприм) метотрексатпен бірге қолдану жедел мегалобласты панцитопенияға әкелуі мүмкін, бұл дигидрофолий қышқылы редуктазасының аддитивті тежелуіне байланысты болуы ықтимал.

Метотрексатпен жоғары дозалы ем кезінде **прокарбазинді** қолдану бүйрек функциясының бұзылу қаупін арттырады.

Протонды сорғы тежегіштерін бір уақытта қолдану қандағы метотрексат деңгейінің жоғарылауына және шығарылуының кідіруіне әкелуі мүмкін.

Метотрексатпен және этетринатпен, ацитретин метаболитімен, немесе басқа **ретиноидтермен** бір мезгілде ем алатын пациенттер гепатоуыттылық қаупінің ықтимал жоғарылауы тұрғысынан мұқият бақылауда болуы тиіс.

Метотрексат пен **теофиллинді** бірге қолдану теофиллин клиренсін азайтуы мүмкін.

Метотрексатпен бір мезгілде қолданған кезде теофиллин концентрациясын бақылау керек. Салицилаттар, амидопирин туындылары, фенилбутазон, дифенилгидантоин (фенитоин), барбитураттар, транквилизаторлар, тетрациклиндер, сульфонамидтер, доксорубин, пробенецид және п-аминобензой қышқылы, қантты төмендететін дәрілер мен диуретиктер **метотрексатты қан плазмасының ақуызымен байланыстан ығыстырады** және оның уыттылығын арттыруы мүмкін.

Салицилаттар, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар, п-аминогиппур қышқылы, пробенецид, пенициллин және сульфонамидтер бүйрек өзекшелерінде метотрексат **секрециясын** төмендетуі мүмкін, әсіресе төмен дозалы метотрексатты қолданғанда, оның уыттылығын жоғарылатуы мүмкін. Метотрексатты осы препараттармен бір мезгілде қолдану мұқият мониторингті талап етеді.

Миелосупрессиялық немесе **иммуносупрессиялық әсерлер** тудыратын дәрілік заттармен (мысалы, цитостатиктермен, сульфонамидтермен, хлорамфениколмен, дифенилгидантоинмен, амидопирин туындыларымен) премедикация жағдайында сүйек кемігі тарапынан уыттылықтың және иммуносупрессияның күшеюін байқауға болады.

Метотрексат пен 5-фторурацилді тізбекті қолдану цитоуытты әсерлердің синергиялық күшеюіне әкелуі мүмкін.

Цисплатин сияқты потенциалды нефроуытты цитостатиктермен бір мезгілде қолдану **нефроуытты әсерлердің күшеюіне** әкелуі мүмкін.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туатын жастағы әйелдер/Әйелдердегі контрацепция

Әйелдерге метотрексатпен емдеу кезінде жүктіліктен аулақ болу керек, метотрексатпен емдеу кезінде және ол аяқталғаннан кейін кем дегенде 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану керек. Емді бастар алдында бала туатын жастағы әйелдер метотрексатпен байланысты шараның дамудағы кемістіктер қаупі туралы хабардар болуы тиіс және жүктіліктің болуы тиісті шаралардың, мысалы, жүктілікке тесттің көмегімен анықталуы тиіс. Емдеу кезінде жүктілікке тесттерді қажеттілігіне қарай (мысалы, контрацепцияны пайдаланудағы кез келген үзілістен кейін) қайталап отыру керек. Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге жүктіліктің алдын алу және жоспарлау мәселелері бойынша кеңесу керек.

Еркектердегі контрацепция

Метотрексат спермада бола ма, жоқ па, белгісіз. Метотрексат жануарларға жүргізілген зерттеулерде геноуытты болып табылатыны көрсетілді, сондықтан сперматозоидтарға

геноуытты әсер ету қаупі толығымен жоққа шығарылуы мүмкін емес. Шектеулі клиникалық деректер метотрексаттың төмен дозалары (аптасына 30 мг аз) әсер еткен кезде әйелдерде шарананың дамудағы кемістіктерінің немесе түсік тастаудың жоғары қаупін көрсетпейді. Метотрексаттың анағұрлым жоғары дозаларға қатысты әкенің организмне әсер еткеннен кейін әйелдерде шарананың дамудағы кемістіктері немесе түсік тастау қауіптерін бағалау үшін деректер жеткіліксіз.

Жыныстық белсенді еркек пациенттерге немесе олардың серіктес әйелдеріне профилактикалық шаралар ретінде еркек жынысты әріптесті емдеу кезінде және метотрексатты енгізуді тоқтатқаннан кейін кемінде 6 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін қолдану ұсынылады. Еркектер ем кезінде немесе метотрексатты емдеуді тоқтатқаннан кейін 6 ай ішінде сперма донорлары болмауы тиіс.

Жүктілік

Метотрексат жүктілік кезінде онкологиялық емес көрсеткіштер бойынша және бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілген (4.3 бөлімді қараңыз.).

Егер жүктілік метотрексатпен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін алты айға дейінгі кезеңде басталса, пациентке емдеуге байланысты шаранаға зиянды әсер ету қаупіне қатысты медициналық кеңес қажет, шарананың қалыпты дамуын растау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу керек.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде метотрексат, әсіресе бірінші триместр ішінде репродуктивті уыттылық көрсетті (5.3 бөлімді қараңыз).

Метотрексат адам үшін тератогенді болып табылатыны көрсетілді; ол шарананың өлуі, түсік тастау және/немесе туа біткен дамудағы кемістіктер (мысалы, бассүйек-бет, жүрек-қантамыр, орталық жүйке жүйесі дамуының бұзылуы және аяқ-қолдың дамудағы кемістіктері тудыратына хабарланды).

Метотрексат жүктілік кезінде қолданған жағдайда кездейсоқ аборттың, құрсақішілік өсудің кідіруінің және туа біткен дамудағы кемістіктердің жоғары қаупін тудыратын адамның күшті тератогені болып табылады.

- Метотрексаттан өзгеше дәрілік препараттар тағайындалған пациенттердегі 22.5 %-бен салыстырғанда метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг аз) әсеріне ұшыраған жүкті әйелдердің 42.5 %-ында спонтанды аборттар туралы хабарланды.

- Дамудағы күрделі кемістіктері метотрексаттан өзгеше дәрілік препараттарды алған пациенттердегі шамамен 4 % тірі нәрестелермен салыстырғанда жүктілік кезінде метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг аз) әсеріне ұшыраған әйелдердегі 6.6% тірі туған нәрестелерде туындады.

Жүктілік кезінде аптасына 30 мг жоғары дозаларда метотрексаттың әсеріне қатысты деректер жеткіліксіз, бірақ спонтанды аборттар мен туа біткен дамудағы кемістіктердің жоғары туындау жиілігін, әсіресе әдетте онкологиялық көрсетілімдер кезінде пайдаланылатын дозаларда күтуге болады.

Ұрықтануға дейін ем тоқтатылған кезде, жүктіліктің қалыпты ағымы туралы хабарланған.

Лактация кезеңі

Метотрексат адамның емшек сүтіне өтеді. Метотрексат емшектегі балаларда ауыр жағымсыз реакцияларды тудыруы мүмкін болғандықтан, препаратты емшек емізу кезеңінде қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз). Егер емшек емізу кезеңінде қолдану қажеттілігі туындаса, ем басталғанға дейін емшек емізуді тоқтату керек.

Фертильділік

Метотрексат сперматогенезге және оогенезге әсер етеді және фертильділікті төмендетуі мүмкін. Адамда метотрексат олигоспермияны, етеккір дисфункциясын және аменореяны тудырады деп хабарланған. Бұл әсерлер көп жағдайларда емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды болып табылады. Метотрексат анағұрлым жоғары дозаларда геноуытты болуы мүмкін болғандықтан, мүмкіндігінше, ем басталғанға дейін жүктілікті жоспарлайтын

әйелдерге генетикалық кеңес беру орталығында кеңес беру ұсынылады; еркектер ем басталар алдында сперманы консервациялау мүмкіндігі туралы кеңес алулары тиіс.

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Емдеу кезінде шаршау және бас айналуы сияқты орталық жүйке жүйесі тарапынан симптомдар туындауы мүмкін, сондықтан жекелеген жағдайларда метотрексат көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне аз немесе орташа әсер етуі мүмкін.

4.8. Жағымсыз реакциялары

Жағымсыз әсерлердің жиілігі мен ауырлығы метотрексаттың дозасы мен енгізу жиілігіне байланысты. Ауыр жағымсыз реакциялар тіпті төмен дозаларда да туындауы мүмкін болғандықтан, дәрігер пациенттердің жағдайын қысқа уақыт аралығымен үнемі бақылап отыру қажет. Егер жағымсыз әсерлер ерте сатысында анықталған болса, олардың көпшілігі қайтымды. Өте сирек жағдайларда төменде тізілген күрделі жағымсыз әсерлер өлімге әкелуі мүмкін.

Мұндай жағымсыз реакциялар туындаған кезде дозаны азайту немесе емді тоқтату, сондай-ақ дезинтоксикациялық емнің тиісті шараларын қабылдау қажет (4.9 бөлімді қараңыз). Метотрексатпен емдеуді емдеу қажеттілігін мұқият бағалағаннан кейін және уыттылықтың ықтимал қайталанатын көріністеріне ерекше назар аударғаннан кейін сақтықпен қайта бастау керек.

Миелосупрессия және мукозит метотрексаттың ең көп таралған дозаға тәуелді уытты әсері болып табылады. Бұл реакциялардың ауырлығы дозаға, емдеу сызбасына және метотрексатпен емдеу ұзақтығына байланысты.

Мукозит әдетте метотрексатты қолдануды бастағаннан кейін 3 - 7 күннен соң, лейкопения мен тромбоцитопения - бірнеше күн кешірек пайда болады. Миелосупрессия және мупозиттер метотрексаттың шығарылу қалыпты пациенттерде әдетте 14-28 күн ішінде қайтымды.

Ең көп таралған жағымсыз әсерлер ойық жаралы стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, жүрек айнуы, құсу, анорексия және іш аймағында жайсыздық болып табылады. Креатинин клиренсінің төмендеуі және, әсіресе метотрексат енгізілгеннен кейінгі алғашқы 24-48 сағат ішінде бауыр ферменттері (АЛТ, АСТ, сілтілік фосфатаза және билирубин) белсенділігінің артуы байқалуы мүмкін.

Метотрексатпен емдеу кезінде келесі жағымсыз әсерлер туралы келесі жиілікпен хабарланды: Өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000 \leq 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000 \leq 1/1000$ дейін), өте сирек ($\leq 1/10\ 000$); белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Әр жиілік тобында жағымсыз әсерлер олардың күрделілік дәрежесінің төмендеу тәртібімен ұсынылған.

Келесі жағымсыз реакциялар болуы мүмкін:

Инфекциялық және паразиттік аурулар

Жиі: белдемелі герпес

Жиі емес: оппортунистік инфекциялар (кейде өліммен аяқталады), оның ішінде пневмония

Сирек: сепсис

Өте сирек: нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, қарапайым герпес вирусы туындатқан гепатит, диссеминацияланған қарапайым герпес, цитомегаловирустық инфекция, цитомегаловирустық пневмония, септицемия

Жаңа түзілімдер (қатерсіз, қатерлі және дифференцияланбаған, полиптер мен кисталарды қоса)

Жиі емес: қатерлі лимфомалар

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, 100 mg/ml solution for injection

Version date: 04/2021

Өте сирек: ісік лизисінің синдромы
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар
Өте жиі: лейкопения, тромбоцитопения
Жиі: панцитопенияға дейінгі анемия, миелосупрессия, агранулоцитоз
Сирек: мегалобласттық анемия
Өте сирек: апластикалық анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопрролиферативтік бұзылулар
Белгісіз: қан құйылу, гематома
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар
Өте жиі: аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, аллергиялық васкулит, иммуносупрессия, қызба
Өте сирек: гипогаммаглобулинемия
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар
Жиі емес: қант диабеті
Белгісіз: мальабсорбция, зат алмасудың бұзылуы
Психиканың бұзылуы
Жиі емес: депрессия
Сирек: көңіл-күйдің өзгеруі, түйсіктің уақытша бұзылуы
Белгісіз: психоз
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар
Жиі: бас ауыруы, бас айналуы, ұйқышылдық
Жиі емес: қан кету немесе артерияшілік катетеризацияның асқынуы себебінен туындауы ықтимал құрысу, гемипарез, лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия, бас айналуы, когнитивтік дисфункция
Сирек: парез, дизартрия, афазия, миелопатия
Өте сирек: жақсүйек аумағында әдеттен тыс сезімдер, миастения, парестезия, жедел асептикалық менингит
Есту ағзасының бұзылуы
Жиі емес: тиннитус
Көру ағзалары тарапынан бұзылулар
Сирек: көрудің нашарлауы, этиологиясы белгісіз көрудің күрделі өзгерістері, анық көрмеу
Өте сирек: уақытша соқырлық/көрмей қалу, периорбитальді ісіну, блефарит, конъюнктивит, эпифора, жарықтан қорқу
Жүрек тарапынан бұзылулар
Сирек: артериялық гипотензия
Өте сирек: перикардит, перикардальді жалқық, перикардальді тампонада, кенеттен болатын өлім
Қантамыр тарапынан бұзылулар
Жиі емес: васкулит
Сирек: тромбоземболиялық асқынулар (мысалы, тромбофлебит, өкпе артериясының эмболиясы, артериялық, церебральді тромбоздар, терең веналар тромбозы немесе тор қабық веналарының тромбозы)
Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар
Жиі: интерстициальді пневмонит, альвеолит, кейде өліммен аяқталады
Жиі емес: плевралық ауыру және плевраның жуандауы
Сирек: фарингит, өкпе фиброзы
Өте сирек: өкпенің созылмалы интерстициальді обструктивтік ауруы, бронх демікпесіне ұқсас симптомдар (мысалы, жөтел, енгігу, өкпе функциясының бұзылуы), *pneumocystis jirovecii* туындатқан пневмония
Белгісіз: өкпенің жедел ісінуі
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Өте жиі: стоматит, іш ауыруы, анорексия, жүрек айнуы, құсу

Жиі: диарея

Жиі емес: ойықжаралы стоматит, геморрагиялық гастроэнтерит, панкреатит

Сирек: энтерит, гингивит, мелена, асқазан-ішек жолының ойық жарасы және қан кетуі

Өте сирек: гематомезис

Белгісіз: уытты мегаколон

Стоматит немесе диарея туындаған кезде метотрексатпен емдеу геморрагиялық энтерит, немесе перфорация, немесе сусыздану қаупіне байланысты тоқтатылуы тиіс.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Жиі: трансаминазалар, билирубин және сілтілік фосфатаза деңгейлерінің жоғарылауы

Жиі емес: созылмалы цирроз және фиброз, сарысудағы альбуминдер деңгейінің төмендеуі, бауырдың майлы инфильтрациясы

Сирек: гепатоуыттылық, жедел гепатит

Өте сирек: жедел бауыр некрозы, бауыр жеткіліксіздігі, созылмалы гепатиттің реактивациясы

Белгісіз: В гепатитінің реактивациясы, С гепатиті кезінде жағдайдың нашарлауы

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар

Жиі: эритема, қышыну, экзантема

Жиі емес: алопеция, Стивенс-Джонсон синдромы, ауқымды герпестік тері бөртпесі, уытты эпидермиялық некролиз (Лайелл синдромы), есекжем, фотосезімталдық, пигменттік өзгерістер, жара жазылуының бұзылуы

Сирек: акне, экхимоздар, мультиформалы эритема, нодулез, тырнақ гиперпигментациясы, онихолиз, ревматизмдік түйіндердің ұлғаюы

Өте сирек: жедел паронихия, фурункулез, телеангиэктазия

Белгісіз: эксфолиативті дерматит, тері некрозы, петехия

Бір мезгілде УҚ-ем кезінде псориаздық зақымданулар нашарлауы мүмкін. Радиациялық дерматит және күнге күй метотрексатты қолданғанда қайта басталуы мүмкін.

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар

Жиі емес: артралгия, миалгия, остеопороз

Сирек: стрестік ауытқу

Белгісіз: жамбас сүйегі басының асептикалық некрозы, жақсүйек остеонекрозы (лимфопрлиферативтік бұзылыстарға қатысты салдарлы)

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Өте жиі: креатинин клиренсінің төмендеуі

Жиі емес: ауыр нефропатия, бүйрек жеткіліксіздігі, цистит, дизурия, олигурия, анурия

Сирек: гиперурикемия, сарысудағы креатинин және мочеви́на деңгейлерінің жоғарылауы

Өте сирек: азотемия, гематурия, протеинурия

Жүктілік, босанудан кейінгі және перинатальді жағдайлар

Жиі емес: шарананың дамуындағы бұзылу

Сирек: түсік тастау

Өте сирек: шарананың өлуі

Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт безі тарапынан бұзылулар

Жиі емес: қынаптың қабынуы және жаралануы

Сирек: етеккірлік дисфункция

Өте сирек: оогенездің немесе сперматогенездің бұзылуы, либидо/импотенция жойылуы, транзиторлық олигоспермия, қынаптан сұйықтық бөлінуі, гинекомастия

Вена ішіне енгігеннен кейінгі жағымсыз реакциялар

Метотрексатты вена ішіне енгізу жедел энцефалит пен өліммен аяқталатын жедел энцефалопатияның дамуына әкелуі мүмкін.

Бұлшықет ішіне енгігеннен кейінгі жағымсыз реакциялар

Метотрексатты бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін инъекция орнында жергілікті реакциялар (шымылдату сезімі) немесе зақымданулар (стерильді абсцестер, май тінінің жоғалуы) туындауы мүмкін.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>.

4.9. Артық дозалануы

Симптомдары: метотрексатпен артық дозалануы әсіресе ішке қабылдағанда жиі болады, алайда вена ішіне, бұлшықет ішіне және интратекальді енгізу кезінде артық дозалануы туралы хабарланған. Ішке қабылдағандағы артық дозалану апта сайынғы (бір реттік немесе бөлек дозалар) қолданудың орнына кездейсоқ күнделікті қолданумен көбірек байланысты.

Ішке қабылдағанда немесе вена ішіне енгізгенде артық дозалану кезіндегі симптомдар негізінен гемопоздтік жүйе мен асқазан-ішек жолына әсер етеді. Мысалы, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі, мукозит, стоматит, ауыз қуысындағы жаралар, жүрек айнуы, құсу, асқазан-ішек жолының жарасы және асқазан-ішек қан кетуі байқалды. Кейбір жағдайларда қандай да бір симптомдар туралы хабарланбаған. Артық дозаланғаннан кейін өліммен аяқталған жағдайлар туралы хабарлама алынды. Бұл жағдайларда сепсис немесе септистік шок, бүйрек жеткіліксіздігі және апластикалық анемия сияқты құбылыстар туралы да хабарланған.

Емі: кальций (немесе динатрий) фолинатының антидоты метотрексаттың уытты әсерлерін емдеу және оның профилактикасы үшін көрсетілген.

а) профилактикасы:

Дене беткейі ауданының 100 мг/м² тең немесе одан асатын метотрексат дозалары кальций (натрий) фолинатын қолданумен қатар жүруі тиіс. Дозалауды, препаратты енгізу тәсілі мен реттілігін анықтау үшін емнің стандартты хаттамаларымен танысу керек.

б) емі:

Кальций (натрий) фолинатын дозалау сызбалары енгізілген метотрексат дозасына және қан сарысуындағы метотрексат деңгейіне байланысты ауытқиды. Қолданыстағы емдеу хаттамаларына сүйену керек.

Метотрексатты енгізу мен кальций (натрий) фолинатын қолдануды бастау арасындағы уақыт аралығының ұлғаюына қарай уыттылыққа қарсы іс-әрекеттерге қатысты соңғысының тиімділігі төмендейді. Кальций (натрий) фолинатымен емдеудің оңтайлы дозасын және ұзақтығын анықтау үшін қандағы метотрексат деңгейіне мониторинг жүргізу керек.

Метотрексатпен елеулі артық дозаланғанда бүйрек өзекшелерінде метотрексат /немесе оның метаболиттерінің преципитациялануын болдырмау үшін гидратация және сілтілік диурез қажет болуы мүмкін.

Егер уыттану бүйрек жеткіліксіздігінің себебінен шығарылу кідірісінің салдары болса, гемодиализ немесе гемоперфузия қажет болуы мүмкін. Ағыны жоғары диализаторды пайдалана отырып жедел, үзікті гемодиализ қолданумен метотрексаттың тиімді шығарылуы туралы хабарланған.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, 100 mg/ml solution for injection

Version date: 04/2021

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Антиметаболиттер. Фолий қышқылының аналогтары. Метотрексат.

АТХ коды L01BA01

Әсер ету механизмі

Метотрексат дигидрофолатредуктазаға әсер ету есебінен фолат метаболизмін тежейтін және осылайша, атап айтқанда, ДНК синтезі үшін, сондай-ақ пуриндер мен ақуыз синтезі үшін де маңызды кофакторлар болып табылатын редукцияланған фолаттық пулдарды азайтатын антиметаболизмдік ісікке қарсы дәрі болып табылады. Одан өзге, дәрілік заттың иммуносупрессиялық және қабынуға қарсы әсері бар.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы

Метотрексат вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін толық жүйелі қолжетімділікпен сипатталады. Қандағы ең жоғары концентрацияларға вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін 0.5 - 2 сағат ішінде жетеді. Метотрексаттың әдеттегі 25 - 100 мг/м² дозалары қан плазмасындағы ең жоғары 1 – 10x10⁻⁶ М концентрацияларға әкеледі. 1500 мг/м² және одан жоғары дозаларды енгізумен жоғары дозалы инфузия сывбалары ең жоғары 1 – 10x10⁻⁴ М концентрацияларға әкелді.

Таралуы

Дәрілік зат жасушалық жарғақшалар арқылы белсенді өтеді және полиглутаматтық конъюгаттар түзеді. Организм тіндерінде бүйрек, өт, көкбауыр, бауыр, тері, жуан және жіңішке ішекте ең жоғары концентрациялармен кеңінен таралады. Организмде, әсіресе бауырда бірнеше ай бойы кідіруі мүмкін. Дәрілік зат асциттік сұйықтыққа және жалқыққа енетін болғандықтан, бұл кеңістіктер депо қызметін атқара алады. Вена ішіне енгізгеннен кейін бастапқы таралу көлемі шамамен 0.18 л/кг (дене салмағының 18%) құрайды, ал тепе-тең жағдайдағы таралу көлемі шамамен 0.4-тен 0.8 л/кг-ға дейін, бұл дене салмағының 40-80% сәйкес келеді. Айқын нейрорлейкозы бар пациенттерде метотрексаттың жұлын сұйықтығындағы (ЖС) концентрациясының қан плазмасындағы концентрацияға қатынасы шамамен 10 есе ұлғайды. Жасына қарай есептелген дозаларды интратекальді енгізгеннен кейін ликворда метотрексаттың ең жоғары 100 мкмоль/л концентрациялары байқалды.

Биотрансформациясы

Дәрілік зат гидролазалардың ферменттері арқылы кері қарай метотрексатқа айналуы мүмкін полиглутаматтық форманың түзілуіне дейін бауыр және жасушаішілік метаболизмге ұшырайды. Белсенді метаболиттердің аздаған мөлшері 7-гидроксиметотрексатқа айналуы мүмкін. Бұл метаболиттің жиналуы жоғары дозаларды енгізгеннен кейін маңызды болып қалуы мүмкін. Қан плазмасынан метотрексат клиренсі үш фазалы ретінде сипатталған, терминальді жартылай шығарылу кезеңі ревматоидты артритті, псориазды емдеу үшін метотрексат алған пациенттер үшін немесе метотрексаттың төмен дозаларымен ісікке қарсы ем алған пациенттер үшін 3-5 сағат шегінде болады. Метотрексаттың жоғары дозасын алатын пациенттерде жартылай шығарылу кезеңі 8 сағаттан 15 сағатқа дейін.

ЖЛЛ бар метотрексат (ДБА 6.3 - 30 мг/м² дозада) алған балаларда соңғы жартылай шығарудың кезеңі 0.7 сағаттан 5.8 сағатқа дейін.

Элиминациясы

Дәрілік зат бірінші кезекте несеппен шумақтық сүзіліс және белсенді өзекшелік секреция арқылы шығарылады. Вена ішіне енгізгеннен кейін 80-90% жуығы 24 сағат ішінде өзгермеген белсенді зат түрінде несеппен шығарылады. Өтпен бөлінуі шамамен 10%-ға дейін шектелген және аз мөлшері (10%-ға дейін) нәжісте анықталуы мүмкін (энтерогепатикалық циркуляция). Метотрексат клиренсінің деңгейі ауқымды шектерде

ауытқиды, әдетте жоғары дозаларда төмендейді және енгізу жолына байланысты. Бүйрек функциясының қалыпты жағдайларында дәрілік заттың плазмадан клиренсі 103 мл/мин/м² құрайды.

Баяу клиренс метотрексат ұыттылығының негізгі себептерінің бірі болып табылады. Шығарылуы бұзылады және кумуляция бүйрек функциясы бұзылған, плевралық жалқықтары немесе басқа интерстициальді кеңістіктері (мысалы, асциті) бар пациенттерде тез жүреді.

Дәрілік заттың 50%-ға жуығы қан ақуыздарымен байланысады. Зертханалық зерттеулер дәрілік заттың сульфонамидтерді, салицилаттарды, тетрациклиндерді, хлорамфеникол мен фенитоинді қоса, түрлі қосылыстармен плазма альбуминімен байланыстан ығыстырылуы мүмкін екенін көрсетеді.

Метотрексат плаценталық бөгет арқылы өтеді және емшек сүтіне түседі. Дәрілік зат төменгі дозаларды парентеральді енгізгеннен кейін жұлын сұйықтығындағы (ЖС) емдік концентрацияға жетпейді. ЖС-дағы жоғары концентрацияларға метотрексатты интратекальді енгізгеннен кейін қол жеткізілуі мүмкін. Метотрексаттың өте жоғары дозаларын вена ішіне енгізгеннен кейін (15000-нан 30000 мг/м² дейін) метотрексатты интратекальді енгізгеннен кейін ЖС концентрацияларға сәйкес келетін ЖС-дегі препараттың концентрациясына қол жеткізуге болады. Интратекальді енгізуден кейін метотрексаттың жүйелі қан ағымына айтарлықтай енуі байқалады. Интратекальді енгізу препараттың ЖС-нан баяу босап шығатыны үшін метотрексаттың организмнен баяу шығарылуына байланысты (терминальді жартылай шығарылу кезеңі 52-78 сағат).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Метотрексаттың тератогенді әсерлері жануарлардың төрт түрінен (егеуқұйрық, тышқан, қоян, мысық) анықталды. Резус-макакаларда адамдағы даму кемістіктерімен салыстырылатын дамудағы кемістіктер тіркелмеді.

Метотрексат гендер мен хромосомалардың мутациясын *in vitro* және *in vivo* да индукциялайды. Адамда да мутагенді әсердің болуы болжанады.

Егеуқұйрықтардағы, тышқандар мен атжалмандардағы ұзақ мерзімді зерттеулер метотрексаттың канцерогенді потенциалының белгілерін көрсетпеді.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізімі

Натрий гидроксиді

Инъекцияға арналған су

6.2. Үйлесімсіздік

Метотрексаттың келесі заттармен үйлесімсіздігі туралы деректер қолжетімді, оларды араластырмаған жөн: хлорпромазин гидрохлориді, цитарабин, дроперидол, фторурацил, флударабин, натрий гепарині, идарубицин, метоклопрамид гидрохлориді, преднизолон, натрий фосфаты, прометазин және ранитидин гидрохлориді. Дәрілік зат күшті тотықтырғыштармен және күшті қышқылдармен үйлеспейді.

Үйлесімдік бойынша зерттеулердің жоқтығына байланысты осы дәрілік затты басқа препараттармен араластырмаған жөн.

6.3. Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Жарықтан қорғалған жерде, 25 °С-ден аспайтын температурада, түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы

10 мл (1000 мг) немесе 50 мл (5000 мг) препараттан хлорбутилрезина тығынмен тығындалған және flip-off алюминий қалпақшасымен қаусырылған түссіз шыны құтыға (I тип, ЕФ) салынады. 10 мл (1000 мг) препарат бар құтыға заттаңбаны бұруға арналған жабысатын тиегі бар заттаңба жапсырылған. 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Препаратты тек оқытылған қызметкерлер ғана пайдалануы және енгізуі тиіс; ерітінділерді сұйылту персоналды және қоршаған ортаны қорғау үшін құралдармен жабдықталған арнайы бөлінген орындарда (мысалы, сұйылтуға арналған кабинеттерде) жүргізілуі тиіс; қорғаныш киімін (оның ішінде қолғап, көзді қорғайтын құралдар және қажет болса маскалар) кию керек.

Препарат тек бір рет пайдалануға арналған. Пайдаланылмаған ерітіндінің кез келген мөлшерін бастапқы қолданғаннан кейін бірден утилизациялау керек. Қалдықтарды мұқият, ол үшін қолайлы жеке контейнерлерде, ішіндегісін анық таңбалаумен (сұйықтықтар мен пациент организмнен бөлінділер ісікке қарсы құралдардың едәуір мөлшерін қамтуы мүмкін болғандықтан, пациент ластаған жаймалар, қауіпті қалдықтар сияқты материалдарды утилизациялау ұсынылады) утилизациялау керек. Пайдаланылмаған препаратты немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес өртеу арқылы немесе химиялық жою әдістерімен (мысалы, калий перманганаты және күкірт қышқылы немесе калий перманганатының су-сілтілік ерітіндісінің көмегімен немесе натрий гипохлориті көмегімен тотығу) утилизациялау керек.

Төгілуіне байланысты кездейсоқ контаминация кезінде тиісті процедуралар көзделуі тиіс; ісікке қарсы дәрілердің қызметкерлерге әсерін тіркеу және бақылау қажет.

Егер цитоуытты дәрілік зат теріге тиіп кетсе, оны кем дегенде он минут бойы көп мөлшердегі ағынды судың дереу жуу керек. Егер цитоуытты материал көзге шашыраған болса, оларды дереу көп мөлшердегі сумен және одан кейін кемінде он минут бойы натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен жуу керек.

Жүкті қызметкерлерге ісікке қарсы дәрілермен жұмыс істеуден аулақ болу керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ, Ведель, Германия
Театерштрассе 6, 22880 Ведель
+49 4103 8006 0/+49 4103 8006 100

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдары мында жолданады:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даңғылы 309, 55 кеңсе, телефон, факс: +7 7273962037, эл.пошта: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

XXXXXXXXXXXXXX

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН ПАСТАУ)

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, 100 mg/ml solution for injection

Version date: 04/2021

Алғашқы тіркелген күні: XXXXXX

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: -

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады