

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2023 ж. «09» _____ 11 _____
№ N069046, N069047 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Метотрексат медак, 25 мг/мл, 2 мл, 20 мл, инъекцияға арналған ерітінді

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Метотрексат

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл препараттың құрамында

белсенді зат - метотрексат 25 мг,

қосымша заттар: натрий хлориді, натрий гидроксиді.

Қосымша заттардың толық тізімі 6.1. бөлімінде көрсетілген.

Көлемі 2 мл бір құтыда 50 мг метотрексат бар.

Көлемі 20 мл бір құтыда 500 мг метотрексат бар.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инъекцияға арналған ерітінді.

Сары түсті, бұлыңғырланусыз мөлдір ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- жедел лимфобластты лейкозда басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктірілімде
- интратекальді түрде енгізу арқылы нейрорлейкоз профилактикасы және емі үшін
- ходжкиндік емес лимфомалар
 - ересектерде қатерлілігі орташа және жоғары дәрежедегі ходжкиндік емес лимфомаларды емдеу үшін басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктіріп
 - балаларда ходжкиндік емес лимфомаларды емдеу үшін басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктіріп
- метастаздық немесе қайталанатын ауруы бар пациенттерде паллиативті терапия үшін бас жән мойын обырында
- сүт безінің обырында басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктірілімде
 - 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 қауіпті)
 - жағымсыз болжамы бар пациенттерде басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктірілімде (жоғары қауіпті)
- остеосаркомада басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктірілімде адьювантты және неоадьювантты ем үшін

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

— қуықтың обырында басқа цитоуытты дәрілік препараттармен біріктірілімде

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Ескерту: Метотрексат медак, инъекцияға арналған 25 мг/мл ерітіндісі 500 мг/20 мл дозасында интратекальді және қарыншаішілік 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, қарынша ішіне, артерия ішіне немесе интратекальді инъекция түрінде, сондай-ақ вена ішіне инфузия түрінде қолдануға болады. Жоғары дозалармен емдеу кезінде метотрексат вена ішіне үздіксіз инфузия (глюкоза ерітіндісінде, натрий хлоридінің изотониялық ерітіндісінде) түрінде енгізіледі. Дозалар әдетте пациенттің салмағы немесе дене беткейінің ауданы (ДБА) бойынша есептеледі. 100 мг асатын препарат дозалары әдетте вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі.

Қолда бар дәрілік препараттардың ішінде метотрексаттың ең аз мөлшері барын қолдану керек. Дұрыс есептелмеген дозаларды вена ішіне енгізгеннен кейін өліммен аяқталған уыттану жағдайлары туралы хабарламалар бар. Сондықтан метотрексат дозасын әр пациент үшін мұқият есептеу керек.

Метотрексаттың жоғары дозаларын қамтитын біріктірілген ем басталар алдында лейкоциттер мен тромбоциттер саны тиісті ең төменгі мәндерден асуы тиіс (лейкоциттер 1000-нан 1500/мкл-ге дейін, тромбоциттер 50 000-нан 100 000/мкл-ге дейін). Жоғары дозалармен ем жүргізген кезде қан сарысуындағы метотрексат деңгейін тұрақты уақыт аралығымен бақылап отыру қажет. Сынамаларды іріктеу жиілігін және кальций (немесе натрий) фолинатының дозасын ұлғайту немесе вена ішіне сұйықтық енгізу сияқты шараларды талап ететін қан сарысуындағы метотрексаттың уытты деңгейлерінің 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 деңгейін 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/м² асатын бір реттік доза түріндегі метотрексатты енгізгеннен кейін кальций (натрий) фолинатын енгізу керек («Кальций (немесе натрий) фолинатымен «құтқару» емін» қараңыз).

Метотрексатпен жоғары дозада емдеу (ДБА > 1000 мг/м²)

Препараттың жоғары дозалары бүйрек өзекшелерінде метотрексат немесе оның метаболиттерінің преципитациясына әкелуі мүмкін. Бүйректегі метотрексат преципитациясын алдын алу 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 деңгейі 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 (немесе натрий) фолинатымен «құтқару» емімен қатар жүруі тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозалау

Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылатындықтан, креатинин клиренсі бұзылған пациенттерде препараттың баяу шығарылуы күтілуде, бұл күрделі жағымсыз реакцияларға 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 стандартты дозаның 100 %-ы

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

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

Креатинин клиренсі < 60 мл/мин: баламалы 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 жалқықты немесе асцитті дренаждау керек. Метотрексат дозасы қан сарысуындағы метотрексат деңгейіне 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, жедел лимфобластты лейкозды емдеу үшін модификацияланған емдік хаттамалар қолданылады.

Балалар

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

Метотрексаттың вена ішіне немесе интратекальді дұрыс есептелмеген дозаларын енгізгеннен кейін өліммен аяқталатын уыттану жағдайлары туралы хабарланған. Сондықтан доза әрбір бала жасындағы пациент үшін мұқият есептелген болуы қажет.

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 растаған кейбір стандартты дозалар мен емдеу хаттамалары келтірілген.

Препараттың дозасын, енгізу тәсілі мен реттілігін анықтау үшін емнің қолданыстағы хаттамаларымен танысу керек.

a) Метотрексатты вена ішіне және бұшықет ішіне енгізу

Хориокарцинома және ұқсас трофобласттық ісіктер (мысалы, қатерсіз гестациялық трофобластты ауру және деструирлейтін хориоаденома)

Келесі сызбалар пайдаланылды, бұл ретте әрқашан емнің қолданыстағы хаттамаларына сәйкес әрекет ету керек.

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

Қауіптілігі төмен пациенттер

15–30 мг/м² ДБА кальций (немесе 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.

Қауіптілігі жоғары пациенттер

Біріктірілген ем: метотрексат вена ішіне 300 мг/м² ДБА бір реттік доза түрінде. Толық ақпарат ЕМА/СО-хаттама сияқты қолданыстағы емдеу хаттамаларында ұсынылған.

Сүт безінің обыры

Метотрексат курстың бірінші және сегізінші күні циклофосфамидпен ішке немесе вена ішіне және фторурацилмен бірге CMF хаттамасына сәйкес вена ішіне 40 мг/м² ДБА дозада қолданылады.

Бас және мойын обыры

Метотрексатпен монотерапия: 40–60 мг/м² ДБА аптасына бір рет вена ішіне болуыстық инъекция түрінде. Әрқашан қолданыстағы емдеу хаттамаларын басшылыққа алу керек.

Ходжкиндік емес лимфомалар

Метотрексатты балалар мен ересектерде ходжкиндік емес лимфомаларды емдеу үшін біріктірілген емдеу хаттамалары бойынша қолданады. Метотрексатты аурудың сатысына, жасына және гистологиялық типіне сәйкес полихимиотерапияның алуан түрлері шеңберінде қолданылады.

Әрқашан қолданыстағы емдеу хаттамаларын басшылыққа алу керек.

Балалар

Орташа дозалы және жоғары дозалы метотрексатпен емдеуге арналған дозалар диапазоны вена ішіне инфузия түрінде ДБА 300-ден 5000 мг/м² дейін ауытқиды. Метотрексатты дозалау бойынша толық ақпарат қолданыстағы емдеу хаттамаларында, мысалы, NHL-BFM хаттамасында ұсынылған.

Ересектер (қатерліктің аралық және жоғары дәрежесі)

Метотрексат преднизолонмен, доксорубинмен, циклофосфамидпен, этопозидпен, цитарабинмен, блеомицинмен және винкристинмен 120 мг/м² ДБА бір реттік доза түрінде біріктірілген емде қолданылады.

ОЖЖ орналасқан ходжкиндік емес лимфома

Клиникалық зерттеулерде моно- немесе біріктірілген ем кезінде вена ішіне 1.5 г/м²-тан 4 г/м² ДБА дейінгі бір реттік енгізу түрінде тиімді доза қолданылды. Толық ақпарат қолданыстағы емдеу хаттамаларында ұсынылған.

Жедел лимфобласттық лейкоз (ЖЛЛ)

Метотрексат дозасын анықтау кезінде әрқашан қолданыстағы 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-дан 40 мг/м² дейінгі ДБА 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 1 г/м²-5 г/м² ДБА (консолидациялық ем кезінде) құрайды. Толық ақпаратты қолданыстағы ALL-BFM емдеу хаттамаларынан табуға болады.

Ересектердегі ЖЛЛ

Әдеттегі бір реттік доза ДБА 1.5 г/м² құрайды, мысалы GMALL емдеу хаттамасына сәйкес.

Қуық обыры

Метотрексат винбластинмен, доксорубинмен және цистплатинмен (M-VAC сызбасы) біріктірілген емде 30 мг/м² ДБА дозада қолданылады. Толық ақпарат қолданыстағы емдеу хаттамаларында ұсынылған, мысалы, M-VAC.

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

Остеосаркома

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

б) Интратекальді түрде енгізу

Интратекальді түрде енгізу алдында «Метотрексат медак, инъекцияға арналған 25 мг/мл ерітіндісі» дәрілік препаратын сұйылту қажет. Интратекальді енгізуге арналған метотрексат ерітіндісінің концентрациясы 5 мг/мл-ден аспауы тиіс.

Нейролейкоздың профилактикасы және емі (интратекальді түрде енгізу)

Ескерту: тек 50 мг/2 мл дозасы (шығарылу түрі) үшін!

Лейкозы бар кейбір пациенттер орталық жүйке жүйесінің лейкоздық инвазиясына ұшыраған, сондықтан жұлын сұйықтығын лейкозы бар барлық пациенттерде зерттеу қажет. Метотрексаттың қаннан жұлын сұйықтығына өтуі өте төмен, адекватты ем үшін дәрілік препаратты интратекальді түрде енгізу керек.

Лимфобластты лейкоз жағдайында метотрексатты ОЖЖ-де лейкоз жасушаларының инвазиясын болдырмау үшін де қолдану керек. Жоғары дозалар құрысуларды туындатуы мүмкін, және кез келген интратекальді инъекция кезінде әдетте неврологиялық сипатқа ие қолайсыз жағымсыз реакциялар туындауы мүмкін.

Дозалардың келесі есебі пайдаланылады, мұндайда дозалануы, енгізу әдісі және бірізділігі туралы ақпарат алу үшін қолданыстағы емдеу хаттамаларына сүйену керек.

1 жасқа дейінгі балалар	6 мг метотрексат
1 жастағы балалар	8 мг метотрексат
2 жастағы балалар	10 мг метотрексат
3-тен 8 жасқа дейінгі балалар	12 мг метотрексат
8 жастан асқан пациенттер	12 – ең жоғ. 15 мг метотрексат

Дәрілік препаратты сұйылту бойынша нұсқаулар

Метотрексат медак инъекцияға арналған 25 мг/мл ерітіндісі глюкоза (5 %) ерітіндісі немесе натрий хлоридінің (0.9 %) ерітіндісі сияқты құрамында консерванттар жоқ ерітінділермен қосымша сұйылтылуы мүмкін.

Дәрілік препаратпен жұмысты бастамас бұрын және оны енгізер алдында қабылдануы тиіс сақтандыру 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.

Тәгілуіне байланысты кездейсоқ контаминация кезінде тиісті процедуралар қарастырылуы тиіс; препараттардың қызметкерлерге әсерін тіркеу және бақылау қажет.

Егер цитоуытты дәрілік препарат 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 метотрексатпен және басқа ісікке қарсы дәрілік препараттармен жұмыс істеуден аулақ болу керек.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімінде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр жеткіліксіздігі

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

- 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
- бала емізу (4.6 бөлімін қараңыз)
- 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

Метотрексатты антиметаболиттермен химиотерапия жүргізу және тіркелген көрсетілімдерге сәйкес емдеу тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс.

Метотрексатпен ем кезінде ауыр уыттану немесе өліммен аяқталатын уыттану мүмкіндігіне байланысты орташа 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 реакцияларға жылдам диагностиканы қамтамасыз ету мақсатында мұқият бақылауда болулары тиіс.

Ерекше мұқият мониторинг бұдан бұрын болған сәулелік емнен кейін (әсіресе жамбас аумағында), гемопоэздік жүйенің функционалдық бұзылуы бар болса (мысалы, бұдан бұрын болған сәулелік ем немесе химиотерапиядан кейін), жалпы жағдайдың нашарлауында, 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 әкелмейді. Метотрексатпен ем жүргізу кезінде қандағы метотрексаттың деңгейін 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 трансаминаза деңгейінің жоғарылау қаупіне байланысты мұқият бақылауда болулары тиіс.

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

Миелосупрессиялық немесе иммуносупрессиялық әсері бар (мысалы, цитостатиктермен) дәрілік препараттармен **премедикация** жағдайында немесе **сәулелік ем** бұрын болған жағдайда сүйек кемігі тарапынан уыттылықтың және иммуносупрессияның күшеюі байқалуы мүмкін.

Бас ауыруынан салданудың дамуына дейін, 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 SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

туралы хабарламалар бар. Бұл дәрілік препараттар метотрексаттың уыттылығын күшейтеді, бұл ауыр гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығынан өлімге әкелуі мүмкін.

Нефроуытты және гепатоуытты әсері бар (алкогольді қоса) басқа дәрілік препараттармен 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 әрқашан толық қалпына келуге әкелмеді. Краниальді сәулелік терапияны және метотрексатты интратекальді түрде енгізуді бірге қолдану лейкоэнцефалопатияның туындау жиілігін арттыратыны туралы деректер бар (4.8. бөлімін қараңыз).

Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ). Метотрексатты қолданғанда үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатияның (ҮМЛ) дамыған кездері, көп жағдайларда басқа иммуносупрессиялық дәрілік препараттармен бірге қолданылғанда хабарланған. ҮМЛ өлімге әкелуі мүмкін, сондықтан иммунитеті төмен пациенттерде жаңа немесе бар неврологиялық симптомдардың нашарлауын дифференциалды диагностикалау кезінде ескеру қажет.

Метотрексатты **интратекальді түрде енгізгенде** нейроуыттылық белгілеріне (менингеальді тітіркенулер, уақытша немесе тұрақты парез, энцефалопатия) мониторингті жүзеге асыру керек.

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 лимфобластты лейкоз жағдайында метотрексат сол жақ эпигастрий аймағында (лейкозды жасушалардың бұзылуына байланысты көкбауыр капсуласының қабынуы) ауыруды туындатуы мүмкін.

Өкпе дисфункциясы бар пациенттерді аса мұқият бақылауды іске асыру қажет. Әдетте ентигу, жөтел (әсіресе құрғақ, қақырықсыз жөтел), қызба, кеуде қуысының ауыруы, гипоксемия және кеуде қуысының рентген кескінінде инфильтраттар **өкпе зақымдануы, интерстициальді пневмонит және альвеолит** әлеуетті қауіпті зақымдануды көрсетуі мүмкін және емдеуді тоқтатуды және мұқият тексеруді қажет етеді. Өкпе биопсиясын жүргізу кезінде интерстициальді ісіну, моноклеарлы инфильтраттар немесе гранулемалар анықталды. 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. Сонымен қатар 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 эпидермалық 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

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

инфекциялар туралы хабарланған. Метотрексат иммуносупрессиялық белсенділікке ие, сондықтан жүргізілетін вакцинацияға иммундық жауапты төмендетуге болады. Сондықтан пациенттердің иммундық 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 көріністері бар пациенттерге қарсы көрсетілген.

Төмен дозалық метотрексатты алып жүрген пациенттерде **қатерлі лимфомалар** пайда болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда метотрексатпен емді тоқтату қажет. Метотрексатпен емнен кейін 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 лейкоциттік 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 тексерулерде жүргізу керек.

Метотрексатпен ем кезінде келесі тексерулерді жүргізу қажет:

- емдеу хаттамасына сәйкес метотрексат дозасын түзету үшін қандағы метотрексат деңгейін мониторингілеу.
- шырышты қабықтың өзгеруіне ауыз қуысы мен жұтқыншақты тұрақты тексеру. Көптеген жағдайларда шырышты қабықтың ойылуы лейкоциттер және/немесе тромбоциттер деңгейі төмендеуінің алдында болады.
- жиілігі күнделіктен апта сайынғыға дейін лейкоциттер мен тромбоциттер санын үнемі есептеу.
- жиілігі күнделіктен апта сайынғыға дейін тұрақты қанның толық жалпы талдамасы.
- бауыр және бүйрек функциясын, әсіресе метотрексатпен жоғары дозалық ем жағдайында үнемі бақылау. Креатинин, мочевина және электролиттерді 2 және 3 күндері, метотрексаттың ерте кезеңде шығарылуының бұзылу қаупін анықтау үшін тексеру қажет.
- ұзақ уақыт бойы ем жағдайында, қажет болса, сүйек кемігінің зерттеуі.
- қажет болған жағдайда қан құю үшін препараттарды дайындау.

Метотрексатпен емдеу барысында зертханалық талдамаларды, кем дегенде, 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 мүмкін. Мұндай пациенттерді дәрілік препаратты енгізгеннен кейін 48 сағаттың ішінде анықтау маңызды, себебі метотрексаттың уыттылығы қайтымсыз болуы мүмкін.

Кальций (немесе натрий) фолинатымен «құтқару» емін метотрексаттың ДБА-на 100 мг/м² асатын дозаларда енгізгеннен кейін жүргізген жөн. Кальций (натрий) фолинатының SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

дозасы метотрексаттың дозасына және емнің ұзақтығына байланысты. Кальций (немесе натрий) фолинатымен адекватты емдеуді метотрексатты енгізгеннен кейін 42–48 сағаттан кейін бастаған жөн. Қан сарысуындағы метотрексат деңгейін кальций (немесе 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 метотрексаттың уыттылығын азайту үшін кальций (немесе 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. Метотрексатты енгізу егер емнің пайдасы ауыр миелосупрессия қаупінен жоғары болса ғана жалғастырған жөн (4.2 бөлімін 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 зертханалық көрсеткіштерінде немесе бауыр биопсиясында кез келген ауытқулар анықталса, сондай-ақ егер ауытқулар емнің кезінде дамыса, емдеуді бастамау керек немесе тоқтату қажет. Зертханалық көрсеткіштердегі 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 бірнеше биохимиялық көрсеткіштерінің жиынтығы гепатоуыттылықтың дамуын дәл анықтай алатыны әлі нақты белгісіз. Бұл инвазивті емес диагностикалық әдіс қауіп факторлары бар, мысалы, ішімдікті шамадан тыс тұтыну, бауыр ферменттерінің үнемі жоғары деңгейі, анамнезде бауыр аурулары, отбасылық анамнезде туа біткен бауыр аурулары бар, қант диабеті, семіздік және гепатоуытты препараттармен емдеу немесе химиялық заттармен жанасу, сондай-ақ метотрексатпен ұзақ уақыт бойы емдеу немесе 1.5 г және одан жоғары кумулятивті дозаларға жеткен пациенттерде метотрексат емінің гепатоуыттылығын анықтауды жеңілдетуі мүмкін.

Қан сарысуындағы бауыр ферменттерін бақылау: 13 - 20 % жиілікпен трансаминазалар деңгейінің норманың жоғарғы шегінен екі-үш есе жоғары қысқа мерзімді жоғарылауы туралы хабарланды. Бауыр ферменттері деңгейінің тұрақты жоғарылауы жағдайында 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.

Бауырдың зақымдануы бауыр ферменттерінің деңгейін өлшеу арқылы емес, тек бауыр биопсиясы бойынша анықталады. Метотрексаттың > 1.5 г кумулятивті дозаларына жеткенде, сондай-ақ бауыр жеткіліксіздігінің дамуына күдік болған кезде бауыр биопсиясын жүргізу мүмкіндігін 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 метотрексатпен емге 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. Бүйректегі 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 деңгейі норма шегінде болса ғана жүргізілуі тиіс. Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылатындықтан, креатинин клиренсі төмендеген пациенттерде препараттың баяу шығарылуы күтіледі, бұл күрделі жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін.

Препараттың дозасын, енгізу тәсілін және бірізділігін анықтау үшін емдеудің қолданыстағы хаттамаларымен танысып шығу керек. Егер қандағы креатинин деңгейі артса, метотрексат дозасын азайтқан жөн. Егер сарысудағы креатинин деңгейі 2 мг/дл (176.8 мкмоль/л) жоғары болса, әсіресе егер метотрексаттың шығарылуын төмендететін немесе бүйрек функциясын нашарлататын (мысалы, ҚҚСП) бір мезгілде дәрілік препараттар қолданылса, баламалы емді таңдаған жөн.

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

Метотрексаттың бастапқы немесе өзгертілген дозаларын қолданғанда немесе қандағы метотрексат деңгейінің арту қаупі жоғары кезеңдерде (мысалы, сусыздану, бүйрек функциясының бұзылуы, ҚҚСП бір мезгілде қолдану) қандағы метотрексат деңгейін жиі бақылау 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 (ДБА-на 1 г/м²) метотрексатты вена ішіне алған жедел лимфобласттық лейкозы бар балаларда жайылған немесе парциальді эпилепсиялық ұстамалар сияқты кенеттен жиі байқалған ауыр нейроуыттылық дамуы туралы хабарланды. Пациенттерде әдетте диагностикалық визуализациялау кезінде симптоматикалық лейкоэнцефалопатия және/немесе микроангиопатиялық кальцификаттардың белгілері байқалған.

Егде жастағы пациенттер

Метотрексатты егде жастағы пациенттерде аса сақтықпен қолданған жөн. Метотрексат уыттылығының ерте белгілерін анықтауға қатысты егде жастағы пациенттерге мұқият бақылау жүргізу 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, жедел лимфобластты лейкозды емдеу үшін модификацияланған емдеу хаттамалары қолданылады.

Фертильділік

Метотрексат емдеу кезінде және ем аяқталғаннан кейін қысқа уақытқа созылатын олигоспермияны, етеккір дисфункциясын және аменореяны тудыратыны, сонымен қатар сперматогенезге және овогенезге әсер ететіні және емдеу кезінде фертильділікті төмендетуі мүмкін екендігі туралы мәліметтер бар. Бұл әсерлер ем аяқталғаннан кейін қайтымды.

Тератогенділік – репродуктивті қауіп

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

Натрий

2 мл құты

Бұл дәрілік препараттың құрамында 1 ммоль-ден (23 мг) аз натрий бар.

20 мл құты

Көлемі 20 мл бір құтыда 96.07 мг натрий бар, бұл ересек адам үшін ДДҰ ұсынған 2 г натрийдің ең жоғары тәуліктік дозасының 4.80%-ына баламалы.

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

Азот тотығын қолдану метотрексаттың фолат метаболизміне әсерін күшейтеді, бұл ауыр, болжауға келмейтін миелосупрессия және стоматит сияқты уыттылықтың жоғарылауына әкеледі, ал интратекальді енгізу жағдайында ауыр, болжауға келмейтін нейроуыттылықтың жоғарылауына әкеледі. Бұл әсер кальций (немесе натрий) фолинатын енгізу арқылы азайтылуы мүмкін болса да, оларды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

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

Холестирамин энтерогепатикалық айналымды тоқтату жолымен метотрексаттың бүйректік емес шығарылуын арттыруы мүмкін.

Эритроциттер (эритроциттік масса) концентратын және метотрексатты бір мезгілде енгізгенде сақтық таныту керек. 24 сағат ішінде метотрексат енгізілген және кейіннен қан құю жүргізілген пациенттерде қандағы метотрексаттың ұзақ жоғары деңгейлерінен 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. Метотрексатпен емдеудің тиімділігі тетрагидрофолий қышқылын бір мезгілде қабылдағанда төмендеуі 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, спирттермен) бір мезгілде ем алатын пациенттер гепатоуыттылық қаупінің жоғары болуына байланысты мұқият бақылауда болуы тиіс.

Белдемелі герпес тері көріністері үшін **глюкокортикостероидтармен** ем алатын пациенттерде метотрексатты тағайындау сирек жағдайларда герпес инфекциясының жайылған түрінің дамуына әкелуі мүмкін.

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

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

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 препараттар 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 препараттың 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, винкристин, меркаптопурин, жоғары дозалы метотрексат және кальций (натрий) фолинатымен «құтқару» емін алған жедел лимфобласты лейкозы 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 қандағы теофиллин деңгейін бақылау керек. Салицилаттар, амидопирин туындылары, фенилбутазон, дифенилгидантоин (фенитоин), барбитураттар, транквилизаторлар, тетрациклиндер, сульфонамидтер, доксорубин, пробенецид және п-аминобензой қышқылы, қантты төмендететін препараттар 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 препараттармен (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

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 (4.4 бөлімін қараңыз).

Әйелдердегі контрацепция

Әйелдерге метотрексатпен емдеу кезінде жүктіліктен аулақ болу керек, сонымен қатар 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. Бала туу жасындағы әйелдерге жүктіліктің алдын алу және жоспарлау мәселелері бойынша кеңесу керек.

Еркектердегі контрацепция

Метотрексат спермада бола ма, жоқ па, белгісіз. Метотрексат жануарларға жүргізілген зерттеулерде гендік уытты болып табылатыны көрсетілді, сондықтан сперматозоидтарға гендік уытты әсер ету қаупі толығымен жоққа шығарылуы мүмкін емес. Шектеулі клиникалық деректер метотрексаттың төмен дозалары (аптасына 30 мг аз) әсер еткен кезде әйелдерде шараның дамудағы кемістіктерінің немесе түсік тастаудың жоғары қаупін көрсетпейді. Метотрексаттың анағұрлым жоғары дозаларға қатысты әкенің организміне әсер еткеннен кейін әйелдерде шараның 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 3 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін қолдану ұсынылады. Еркектер ем кезінде немесе метотрексатты емдеуді тоқтатқаннан кейін 3 ай ішінде сперма донорлары болмауы тиіс.

Жүктілік

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

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде метотрексат, әсіресе бірінші триместр ішінде репродуктивті уыттылық көрсетті. Метотрексат адам үшін тератогенді болып табылатыны көрсетілді; ол шараның өлуі, түсік тастау және/немесе туа біткен дамудағы кемістіктер (мысалы, бассүйек-бет, жүрек-қантамыр, орталық жүйке жүйесі дамуының бұзылуы және аяқ-қолдың дамудағы кемістіктері тудыратыны 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 өздігінен болатын 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 өздігінен болатын аборттар мен туа біткен дамудағы кемістіктердің жоғары туындау жиілігін, әсіресе әдетте онкологиялық көрсеткіштер кезінде пайдаланылатын дозаларда күтуге болады.

Ұрықтануға дейін ем тоқтатылған кезде, жүктіліктің қалыпты ағымы туралы хабарланған. Метотрексатты жүктілік кезінде, әсіресе жүктіліктің бірінші триместрінде тағайындауға болмайды. Әрбір жеке жағдайда емдеудің пайдасы ұрыққа ықтимал қауіпмен салыстырылуы керек. Егер бұл дәрілік препарат жүктілік кезінде қолданылса немесе жүктілік метотрексатты қолдану барысында пайда болса, пациент ұрық үшін ықтимал қауіп туралы хабардар болуы керек.

Лактация кезеңі

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

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Метотрексатпен 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 реакциялардың 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 реакциялар өлімге әкелуі мүмкін.

Мұндай жағымсыз реакциялар туындаған кезде дозаны азайту немесе емді тоқтату, сондай-ақ дезинтоксикациялық емнің тиісті шараларын қабылдау қажет (4.9 бөлімін 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 мукозит метотрексаттың шығарылу қалыпты пациенттерде әдетте метотрексатпен ем аяқталғаннан кейін 14–28 күн ішінде қайтымды.

Ең көп таралған жағымсыз реакциялар 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 реакциялар 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).

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

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

Келесі жағымсыз реакциялар болуы мүмкін:

Инфекциялық және паразиттік аурулар	
Жиі:	белдемелі герпес
Жиі емес:	оппортунистік инфекциялар (кейде өліммен аяқталатын), соның ішінде пневмония
Сирек:	сепсис
Өте сирек:	нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, қарапайым герпес вирусынан туындаған гепатит, диссеминацияланған қарапайым герпес, цитомегаловирустық инфекция, цитомегаловирустық пневмония, септицемия
Жаңа түзілімдер (қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған, соның ішінде полиптер және кисталар)	
Жиі емес:	қатерлі лимфомалар
Өте сирек:	ісік лизисінің синдромы
Қан және лимфа жүйелері тарапынан бұзылулар	
Өте жиі:	лейкопения, тромбоцитопения
Жиі:	панцитопенияға дейінгі анемия, миелосупрессия, агранулоцитоз
Сирек:	мегалобластты анемия
Өте сирек:	апластикалық анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопрролиферативтік бұзылулар
Белгісіз:	қан құйылулар, гематома
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	
Өте жиі:	аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, аллергиялық васкулит, иммуносупрессия, қызба
Өте сирек:	гипогамаглобулинемия
Зат алмасу мен тамақтану тарапынан бұзылулар	
Жиі емес:	қант диабеті
Белгісіз:	мальабсорбция, зат алмасудың бұзылуы
Психика тарапынан бұзылулар	
Жиі емес:	депрессия
Сирек:	көңіл-күйдің өзгерулері, сезімталдықтың уақытша бұзылулары
Белгісіз:	психоз
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	
Жиі:	бас ауыру, бас айналу, ұйқышылдық
Жиі емес:	құрысулар, гемипарез, лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия, вертиго, когнитивтік дисфункция
Сирек:	парез, дизартрия, афазия, миелопатия
Өте сирек:	бассүйек аймағында әдеттен тыс сезімдер, миастения, парестезия, жедел асептикалық менингит
Белгісіз:	бас миының ісінуі (интратекальді түрде енгізгеннен кейін)
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар	
Сирек:	көрудің бұзылуы, көрудің этиологиясы белгісіз күрделі өзгерістері, анық көрмеу
Өте сирек:	уақытша соқырлық/көруден айырылу, периорбитальді ісіну, блефарит, конъюнктивит, эпифора, көздің қарығу
Жүрек тарапынан бұзылулар	
Сирек:	артериялық гипотензия

Өте сирек:	перикардит, перикардальді жалқық, перикардальді тампонада, кенеттен болатын өлім
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	
Жиі емес:	васкулит
Сирек:	тромбоэмболиялық асқынулар (мысалы, тромбофлебит, өкпе артерияларының эмболиясы, артериялық, церебральді тромбоздар, тереңдегі веналар тромбозы немесе торқабық веналарының тромбозы)
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар	
Жиі:	интерстициальді пневмонит, альвеолит, кейде өліммен аяқталатын
Жиі емес:	өкпе фиброзы, плевралық ауыру және плевраның қалыңдауы
Сирек:	фарингит
Өте сирек:	өкпенің созылмалы интерстициальді обструкциялық ауруы, ентігу, бронх демікпесіне ұқсас симптомдар (мысалы, жөтел, ентігу, өкпе функциясының бұзылуы), <i>pneumocystis jirovecii</i> әсерінен туындаған пневмония
Белгісіз:	өкпенің жедел ісінуі
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	
Өте жиі:	стоматит, іштің ауыруы, анорексия, жүректің айнуы, құсу
Жиі:	диарея
Жиі емес:	ойық жаралы стоматит, геморрагиялық гастроэнтерит, панкреатит
Сирек:	энтерит, гингивит, мелена
Өте сирек:	гематемезис
Белгісіз:	уытты мегаколон
Стоматит немесе диарея туындаған жағдайда метотрексатпен емдеу геморрагиялық энтериттің, немесе перфорацияның, немесе сусызданудың қауіптілігіне байланысты тоқтатылуы тиіс.	
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	
Жиі:	трансаминаза, билирубин және сілтілік фосфатаза деңгейлерінің жоғарылауы
Жиі емес:	созылмалы цирроз және фиброз, сарысу альбуминдері деңгейінің төмендеуі, май гепатозы
Сирек:	гепатоуыттылық, жедел гепатит
Өте сирек:	бауырдың жедел некрозы, бауыр функциясының жеткіліксіздігі, созылмалы гепатиттің реактивациясы
Белгісіз:	В гепатитінің реактивациясы, С гепатитінде жағдайдың нашарлауы
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	
Жиі:	эритема, қышыну, экзантема
Жиі емес:	алопеция, Стивенс-Джонсон синдромы, ауқымды герпестік бөртпелер, уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы), есекжем, фотосезімталдық, пигменттік өзгерістер, жаралардың жазылуының нашарлауы
Сирек:	акне, экхимоздар, мультиформалы эритема, нодулез, тырнақтардың гиперпигментациясы, онихолиз, ревматологиялық түйіндердің артуы
Өте сирек:	жедел паронихия, фурункулез, телеангиэктазия
Белгісіз:	эксфолиативті дерматит, тері некрозы, петехиялар
УК-терапиямен қатар жүргенде псориаздық зақымданулар нашарлауы мүмкін. Радиациялық дерматит және күннен болған күйіктер метотрексатты қолданған кезде қайта жаңғыруы мүмкін.	
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	
Жиі емес:	артралгия, миалгия, остеопороз
Сирек:	күйзелістен болатын сынулар

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

Белгісіз:	ортан жілік басының асептикалық некрозы, жақсүйектің остеонекрозы (лимфопротлиферативтік бұзылуларға қатысты екінші рет қайталанған)
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	
Өте жиі:	креатинин клиренсінің төмендеуі
Жиі емес:	ауыр нефропатия, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, цистит, дизурия, олигурия, анурия
Сирек:	гиперурикемия, сарысуда креатинин және мочевина деңгейлерінің жоғарылауы
Өте сирек:	азотемия, гематурия, протеинурия
Жүктілік, босанудан кейін және перинатальді жағдайлар	
Жиі емес:	шарана дамуының бұзылулары
Сирек:	түсік тастау
Өте сирек:	шарананың өлуі
Репродукциялық жүйе және сүт бездері тарапынан бұзылулар	
Жиі емес:	қынаптың қабынуы және ойық жара болуы
Сирек:	етеккірлік дисфункция
Өте сирек:	оогенездің немесе сперматогенездің бұзылуы, либидоның жоғалуы /импотенция, транзиторлы олигоспермия, қынаптан бөлінділердің бөлініп шығуы, гинекомастия

Инtrateкальді түрде енгізуден кейінгі жағымсыз реакциялар

Метотрексатты инtrateкальді түрде енгізуден кейін орталық жүйке жүйесіне қатысты уыттылық байқалуы мүмкін, ол мыналар ретінде көрініс беруі мүмкін:

- бас ауыру, арқаның ауыруы, желке бұлшықеттерінің сіресуі және қызбалар сияқты симптомдармен көрініс беретін жедел химиялық арахноидит (торлы қабықтың қабынуы);
- парализ/параплегия (жұлынның бір немесе бірнеше жүйке түбіршектерінің зақымдануымен астасқан) сияқты симптомдармен сипатталатын жеделге жуық миелопатия;
- сананың шатасуы, ашушандық, ұйқышылдық, атаксия, деменция, құрысулар, қарыншалардың үлкеюі, тремор, жүректің айнуы, құсу, қызба, түйілу және кома сияқты симптомдармен көрініс беретін созылмалы лейкоэнцефалопатия. Жағдай үдеуі немесе тіпті өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін.

Инtrateкальді түрде енгізу сондай-ақ ісік лизисінің синдромымен және Гийена-Барре синдромымен астасқан.

Краниальді сәулелік ем және метотрексатты инtrateкальді түрде енгізуді бір мезгілде қолдану лейкоэнцефалопатияның туындау жиілігін арттыратындығына деректер бар. Метотрексатты инtrateкальді түрде енгізу кезінде нейроуыттылық белгілерін (менингеальді тітіркену, уақытша немесе тұрақты парез, энцефалопатия) бақылау керек.

Метотрексатты инtrateкальді немесе вена ішіне енгізу сондай-ақ жедел энцефалитке және өліммен аяқталатын жедел энцефалопатияға әкелуі мүмкін.

Орталық жүйке жүйесінің перивентрикулярлық лимфомасы бар, метотрексатты инtrateкальді түрде қабылдаған пациенттерде церебральді жарық туралы мәлімдемелер бар.

Бұлшықет ішіне енгізгеннен кейінгі жағымсыз реакциялар

Метотрексатты бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін инъекция орнында жергілікті реакциялар (ашытып күйдіру сезімі) немесе зақымданулар (стерильді абсцестер, май тінінің болмауы) 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
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «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 гемопоэздік 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. Өліммен аяқталған артық дозалану жағдайлары туралы хабарламалар алынды. Артық дозалану жағдайында сепсис немесе сепсистік шок, бүйрек жеткіліксіздігі және апластикалық анемия сияқты асқынулардың дамуы туралы да хабарланған.

Емі: кальций (немесе натрий) фолинатының антидоты метотрексаттың уытты әсерін алдын алу үшін көрсетілген.

а) профилактикасы:

ДБА-ның 100 мг/м^2 тең немесе одан асатын метотрексат дозалары кальций (натрий) фолинатын қолданумен қатар жүруі тиіс. Дозалауды, метотрексатты енгізу тәсілі мен реттілігін анықтау үшін емнің қолданыстағы 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 енгізудің басталуы мен кальций (натрий) фолинатын енгізудің басталуы арасындағы уақыт аралығы ұлғайған сайын метотрексаттың уыттылығына қарсы фолинаттың 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 метотрексат шығарылу кідірісінің салдары болса, гемодиализ немесе гемоперфузия қажет болуы мүмкін. High flux диализаторларын қолдана отырып, ерте үзіліссіз гемодиализді қолданғанда метотрексаттың тиімді шығарылуы туралы хабарланды.

Интратекальді түрде енгізуден кейін кездейсоқ артық дозалану интенсивті жүйелік қолдауды, соның ішінде **интратекальді емес вена ішіне** кальций (натрий) фолинатының жоғары дозаларын енгізуді, сілтілі диурезді, жұлын сұйықтығының тез дренажын және вентрикулярлы-қарыншалық перфузияны қажет етуі мүмкін.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

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, ДНҚ синтезі үшін, сондай-ақ пуриндер мен ақуыз синтезі үшін де маңызды кофакторлар болып табылатын редукцияланған фолаттық пулдарды азайтатын антиметаболизмдік ісікке қарсы препарат болып табылады. Одан өзге, дәрілік препараттың 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 сызбалары ең жоғары 1 – 10x10⁻⁴ М концентрацияларға әкелді.

Таралуы

Дәрілік препарат жасушалық жарғақшалар арқылы белсенді өтеді және полиглутаматтық конъюгаттар түзеді. Бүйректе, өт қабында, көкбауырда, бауырда, теріде, тоқ және жіңішке ішекте ең көп болатын дене тіндерінде кеңінен таралған. Организмде, әсіресе бауырда бірнеше ай бойы кідіруі мүмкін. Дәрілік препарат 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 тепеттең жағдайдағы таралу көлемі шамамен 0.4–0.8 л/кг-ға дейін жетеді, 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 препарат 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.

Жедел лимфобластты лейкозы бар, метотрексатты ДБА-на 6.3–30 мг/м² дозада алған балаларда соңғы жартылай шығарудың кезеңі 0.7 сағаттан 5.8 сағатқа дейін.

Элиминациясы

Дәрілік препарат бірінші кезекте несеппен шумақтық сүзіліс және белсенді өзекшелік секреция арқылы шығарылады. Вена ішіне енгізгеннен кейін метотрексаттың 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 препараттың плазмадан клиренсі 103 мл/мин/м² құрайды.

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

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

Метотрексаттың 50%-ға жуығы қан ақуыздарымен байланысады. Зертханалық зерттеулер дәрілік препараттың 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 препарат төменгі дозаларды парентеральді енгізгеннен кейін жұлын сұйықтығындағы (ЖС) емдік деңгейге жетпейді. ЖС-дағы жоғары деңгейлерге 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 деңгейлерге сәйкес келетін ЖС-дегі препараттың деңгейіне 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 хлориді

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 препарат күшті тотықтырғыштармен және күшті қышқылдармен үйлеспейді.

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

6.3. Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сұйылтқаннан кейін

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

Микробиологиялық тұрғыдан препарат ерітіндісін дереу қолдану керек. Егер препарат ерітіндісі дереу пайдаланылмаса, онда медицина қызметкерлері 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.

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

2 мл (50 мг) және 20 мл (500 мг) препараттан хлорбутилрезеңке тығынмен тығындалған және алюминий flip-off қалпақшамен қаусырылған түссіз шыны (I тип, ЕФ) құтыларға салынады.

2 мл (50 мг) препараты бар құтыға заттаңбаны жайып жапсыруға арналған жиегі ажыратылатын заттаңба желімделген.

1 құты 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

Препарат тек бір рет қолдануға 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 препараттардың 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.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

Электронды пошта: contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдары мында жолданады:

«медак фарма» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., 050060, Гагарин даңғылы 309, 55 кеңсе, телефон: +7 727 391 2706, электронды пошта: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№024712 (50 мг)

ҚР-ДЗ-5№024713 (500 мг)

SPC (KZ-Kazakh) Methotrexate medac, solution for injection, 25mg/ml

Version date: 09.11.2023

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

Алғашқы тіркелген күні: 04.09.2020

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

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