

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РММ төрағасының 2022 жылғы 25 шілдедегі N054509, N054510 бұйрығымен **БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Метотрексат медак, 25 мг/мл, инъекцияға арналған ерітінді

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1. Жалпы сипаттамасы

*белсенді зат* - метотрексат

2.2. Сапалық және сандық құрамы

1 мл препараттың құрамында, миллиграммен алғанда

*белсенді зат* – 25 мг метотрексат

*қосымша заттар*: натрий хлориді, натрий гидроксиді.

Қосымша заттардың толық тізімі 6.1. бөлімінде берілген.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инъекцияға арналған ерітінді

Лайланбаған сары мөлдір ерітінді

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1. Қолданылуы**

- жедел лимфобластты лейкозда (ЖЛЛ) басқа цитоуытты препараттармен біріктіріп
- нейрорлейкозға профилактика және ем жүргізу үшін (интратекальді түрде енгізу)
- ходжкиндік емес лимфомада
  - ересектерде қатерлілігі орташа және жоғары дәрежедегі ходжкиндік емес лимфомаларды емдеу үшін басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктіріп
  - балаларда басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктіріп
- бас пен мойын обыры
  - метастаздық немесе қайталанатын ауруы бар пациенттерде паллиативтік монотерапия ретінде
- сүт бездерінің обыры
  - ісіктерді кескеннен немесе мастэктомиядан кейін адьювантты ем ретінде, сондай-ақ үдемелі ауруларды паллиативтік емдеуде басқа цитоуытты препараттармен біріктіріп
- хориокарцинома және ұқсас трофобласттикалық ісіктер
  - жағымсыз болжамы бар (жоғары қаупі бар) пациенттерде монотерапия ретінде

- жағымсыз болжамы бар (жоғары қауіпі бар) пациенттерде басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктіріп
- остеосаркома
- адьювантты және неоадьювантты ем ретінде басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктіріп
- қуықтың обыры
- басқа цитоуытты дәрілік заттармен біріктіріп.

#### 4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

**Метотрексат медак препаратының инъекцияға арналған 25 мг/мл (500 мг/20 мл) ерітіндісі интратекальді және қарыншаішілік енгізу үшін жарамайды.**

Препаратты антиметаболиттермен химиотерапия жүргізу және тіркелген көрсетілімдерге сәйкес емдеу тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс. Емдеу сызбасы емдеудің ағымдағы протоколдарын ескере отырып, әрбір пациент үшін жекелей негізде анықталуы тиіс.

Метотрексатты вена ішіне, бұлшықет ішіне, қарынша ішіне (50 мг/2 мл дозасы үшін), артерия ішіне немесе интратекальді түрде (50 мг/2 мл дозасы үшін), сондай-ақ вена ішіне инфузия түрінде қолдануға болады. Жоғары дозалармен емдеген кезде метотрексат вена ішіне үздіксіз инфузия түрінде (глюкоза, изотониялық тұзды ерітінді) енгізіледі. Дозалар әдетте пациенттің салмағы немесе дене бетінің ауданы (ДБА) бойынша есептеледі. 100 мг-ден асатын жалпы дозаларды әдетте вена ішіне инфузия жолымен енгізеді.

Дозасы өте аз болуы мүмкін дәрілік түрлерді қолдану керек. Вена ішіне дұрыс есептелмеген дозаларды енгізгеннен кейін өліммен аяқталатын уыттану жағдайлары туралы мәлімделді. Сондықтан доза әрбір пациент үшін мұқият есептелуі тиіс.

Метотрексаттың жоғары дозаларын қамтитын біріктірілген емді бастар алдында лейкоциттер және тромбоциттер саны тиісті ең төмен мәндерден аспауы тиіс (лейкоциттер 1000-нан 1500/мкл дейін, тромбоциттер (50000-нан 100000/мкл дейін)). Жоғары дозалармен ем жүргізгенде жүйелі уақыт аралығынан кейін метотрексаттың концентрациясын бақылау қажет. Сынамаларды іріктеу жиілігі және кальций фолинатының дозасын арттыру немесе вена ішіне сұйықтықты енгізу сияқты шараларды қажет ететін метотрексаттың қан сарысуындағы уытты концентрацияларының ең жоғары мәндері емдеудің жекелеген протоколдарынан алынуы мүмкін.

Метотрексатты теріге және шырышты қабықтарға тигізіп алуға жол бермеу керек. Егер метотрексат теріге түссе, оны, ең кемінде, он минут ішінде ағын судың мол мөлшерімен дереу жуып-шаю керек.

Метотрексатпен емдеу кезінде оның сарысудағы концентрациясын анықтау өте-мөте қажет. Метотрексатпен емдеу келесі сызбаға сәйкес бөлінеді:

Төмен дозамен емдеу	Бір реттік доза 100 мг/м <sup>2</sup> -ден азырақ
Орташа дозамен емдеу	Бір реттік доза 100 мг/м <sup>2</sup> -ден 1000 мг/м <sup>2</sup> дейін
Жоғары дозамен емдеу	Бір реттік доза 1000 мг/м <sup>2</sup> -ден көбірек
Метотрексатты 100 мг/м <sup>2</sup> -ге жуықтан асатын моно-дозалар түрінде қолданғанда, оны енгізгеннен кейін кальций фолинатын енгізу керек («Кальций фолинатымен «құтқару» ем» бөлімін қараңыз).	

*Метотрексатпен жоғары дозада емдеу (дене бетінің ауданына шаққанда >1000 мг/м<sup>2</sup>)*

Жоғары дозалар бүйрек өзекшелерінде метотрексаттың немесе оның метаболиттерінің преципитациясына әкелуі мүмкін. Профилактикалық шаралар ретінде диурездің жоғары дозаларын демеу және натрий бикарбонатын (мысалы, әрбір үш сағат сайын 625 мг в таблеткадан 5 рет) немесе ацетазоламидті (мысалы, тәулігіне төрт рет ішке 500 мг-ден) ішке қабылдау немесе вена ішіне енгізу жолымен несептің рН 6.5 – 7.0 дейін сілтіленуін жүзеге асыру ұсынылады.

Метотрексаттың жоғары дозасымен емдеуді креатинин концентрациясы қалып шегінде болған жағдайда ғана жүргізу керек. Егер бүйрек функциясының нашарлағанын (мысалы, мұның алдында метотрексатпен емдеген кездегі айқын жағымсыз әсерлер және несеп ағынының бұзылуы) көрсететін деректер бар болса, креатинин клиренсін анықтау қажет. Препараттың дозасын, енгізу тәсілін және бірізділігін анықтау үшін емдеудің стандартты протоколдарымен танысып шығу керек. Метотрексаттың жоғары дозасымен емдеу кальций фолинатымен «құтқару» емдеумен қоса жүруі тиіс.

### **Пациенттердің арнайы топтары**

*Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозалануы*

Метотрексат көбіне бүйрек арқылы шығарылатын болғандықтан, креатинин клиренсі бұзылған пациенттерде препараттың баяу шығарылуы күтіледі, бұл күрделі жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозалау сызбасы креатинин клиренсіне және метотрексаттың сарысудағы концентрациясына сәйкес түзетілуі тиіс. Метотрексатты қолдану бүйрек функциясына теріс ықпалын тигізуі мүмкін.

Метотрексатты бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Дозалардың келесі түзетулері пайдаланылды. Сондай-ақ емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколдарын қарау керек.

Креатинин клиренсі > 80 мл/мин: Ұсынылатын стандартты доза 100%

Креатинин клиренсі = 80 мл/мин: Ұсынылатын стандартты доза 75%

Креатинин клиренсі = 60 мл/мин: Ұсынылатын стандартты доза 63%

Креатинин клиренсі < 60 мл/мин: Баламалы емді пайдалану

*Сұйықтықтың патологиялық жиналуы орын алған пациенттер*

Метотрексаттың шығарылуы сұйықтықтың патологиялық жиналуы (интерстициальді кеңістіктерде) орын алған пациенттерде төмендеді, мұндай жағдайларда асцит немесе плевралық жалқықтар метотрексаттың жартылай шығарылуының ұзағырақ болуына және күтпеген уыттылыққа әкелуі мүмкін. Плевралық жалқықтарды және асцитті метотрексатпен емдер алдында құрғату керек. Метотрексаттың дозасы қан сарысуындағы метотрексат концентрациясына сәйкес төмендетілуі тиіс.

*Егде жастағы пациенттер*

Метотрексатты егде жастағы пациенттерге аса сақтықпен қолдану керек. Егде жастағы пациенттер метотрексатпен уыттанудың әртүрлі белгілерінің біліністерін мұқият бақылаған жөн. Дозаны төмендетуді егде жастағы пациенттерде бауыр және бүйрек функцияларының төмендеуіне, сондай-ақ жастың ұлғаюымен фолаттар қорының азаюымен байланысты қарастыру керек. 55 жастан асқан пациенттер үшін, мысалы, ЖЛЛ емдеу үшін, модификацияланған емдеу протоколдары қолданылады.

*Балалар*

Метотрексатты балаларға абайлап қолдану керек. Препараттың дозасын, енгізу тәсілін және бірізділігін анықтау үшін стандартты протоколдармен танысып шығу қажет.

Дұрыс есептелмеген дозаларды вена ішіне және интратекальді түрде енгізуден кейін өліммен аяқталатын уыттыну жағдайлары туралы мәлімделді. Сондықтан доза бала жастағы әрбір пациент үшін мұқият есептелуі тиіс.

Ұсынылатын тексерулер және қауіпсіздік шаралары туралы нақтырақ ақпаратты 4.4. бөлімінен қараңыз.

Метотрексатпен емдеу кезінде пациенттерге ауыр уыттануға жол бермеу үшін мұқият мониторинг жүргізу қажет.

Метотрексатты әртүрлі көрсетілімдер бойынша қолдану кезіндегі нұсқаулардың және дозалаудың едәуір айырмашылықтары бар. Төменде кейбір стандартты дозалаулар және әрбір нақты жағдайда бұзылуларды емдеуде өзінің тиімділігін айғақтаған емдеу протоколдары берілген.

**Препараттың дозасын енгізу тәсілін және бірізділігін анықтау үшін емдеудің стандартты протоколдарымен танысып шығу керек.**

***а) Ісіктерді емдеген кезде метотрексатты вена ішіне және бұлшықет ішіне енгізу***  
**Хориокарцинома және ұқсас трофобластикалық аурулар (мысалы, қатерсіз гестациялық трофобластикалық ауру және деструкцияланатын хориоаденома)**

Келесі сызбалар пайдаланылды, мұндайда әрдайым қолданыстағы жарияланған протоколдарды қарау керек.

*Төмен қауіп бар пациенттер*

15 - 30 мг/м<sup>2</sup> бұлшықет ішіне бес күн бойы фолиний қышқылымен біріктіріп. Әдетте мұндай курстар, уыттылық симптомдары жоғалғанға дейін, қажетіне қарай, курстар арасында бір немесе бірнеше апта бойы үзіліспен 3 - 5 рет қайталануы мүмкін.

*Жоғары қауіп бар пациенттер*

Біріктірілген емдеу: вена ішіне метотрексат дене бетінің ауданына шаққанда 300 мг/м<sup>2</sup> бір реттік доза түрінде. Нақты ақпарат ЕМА/СО-протокол сияқты ағымдағы жарияланған емдеу протоколдарында берілген.

**Сүт бездерінің обыры**

Метотрексаттың вена ішіне 40 мг/м<sup>2</sup> дозасы циклдің бірінші және сегізінші күні циклофосфамидпен бірге ішке немесе вена ішіне және фторурацилмен біріктіріп вена ішіне CMF протоколына сәйкес қолданылды.

**Бас пен мойынның обыры**

Метотрексатпен монотерапия: дене бетінің ауданына шаққанда 40 - 60 мг/м<sup>2</sup> аптасына бір рет вена ішіне болюсті инъекция түрінде енгізуге болады. Емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколына әрдайым назар аудару керек.

**Ходжкиндік емес лимфомалар**

Метотрексатты кешенді емдеу протоколының аясында балалардағы және ересектердегі ходжкиндік емес лимфоманы емдеу үшін қолданады. Метотрексатты полихимиотерапияның алуан түрлерінің аясында ауру фазасына, жасқа және гистологиялық типіне сәйкес қолданады.

Емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколына әрдайым назар аудару керек.

*Балалар*

Орташа немесе жоғары дозаларда метотрексатпен емдеу үшін дозалар ауқымы: 300-ден 5000 мг/м<sup>2</sup> дейінгі бір реттік дозалар вена ішіне инфузиялар түрінде. Нақты ақпарат емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколында, мысалы, NHL-BFM жұмыс тобында берілген.

*Ересектер (қатерлілігі орташа және жоғары дәрежедегі)*

Метотрексатты преднизонмен, доксорубицинмен, циклофосфамидпен, этопозидпен, цитарабинмен, блеомицинмен және винкристинмен бірге ДБА шаққанда 120 мг/м<sup>2</sup> бір реттік дозада біріктірілген ем түрінде қолданады.

*ОЖЖ орныққан ходжскиндік емес лимфома*

Клиникалық зерттеулерде моно- немесе біріктірілген ем кезінде тиімді 1.5 - 4 г/м<sup>2</sup> дозаны в/і бір реттік доза түрінде қолданды. Нақты ақпарат емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколында берілген.

### **Жедел лимфобластикалық лейкоз (ЖЛЛ)**

Келесі сызбалар пайдаланылды, мұндайда қолданыстағы жарияланған протоколға әрдайым назар аудару керек.

Төмен дозалардағы метотрексатты жедел лимфобластты лейкозы бар балаларда және ересектерде ремиссияны демеу үшін кешенді емдеу аясында қолданады. Әдеттегі бір реттік дозалар 20 - 40 мг/м<sup>2</sup> метотрексат шегінде болады.

Адекватты біріктірілген емді таңдауға қауіп тобы, жасы және иммунологиялық қосымша топтар сияқты факторлар ықпалын тигізуі мүмкін. ЖЛЛ В-жасушалық типінде емдеудің арнайы протоколдарын пайдаланады.

*Балалардағы ЖЛЛ*

Әдеттегі бір реттік доза ДБА шаққанда 1 г/м<sup>2</sup> - 5 г/м<sup>2</sup> құрайды (консолидацияланған ем кезінде).

Нақты ақпаратты ALL-BFM емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколдарынан табуға болады.

*Ересектердегі ЖЛЛ*

GMALL емдеу протоколына сәйкес, әдеттегі бір реттік доза ДБА шаққанда 1.5 г/м<sup>2</sup> құрайды.

### **Қуықтың обыры**

Метотрексатты винбластинмен, доксорубицинмен және цисплатинмен (M-VAC сызбасы) біріктірілген емде ДБА шаққанда 30 мг/м<sup>2</sup> дозада қолданады.

Нақты ақпарат емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколдарында, мысалы, M-VAC протоколында берілген.

### **Остеосаркома**

Тиімді адьювантты химиотерапия бірнеше цитоуытты химиотерапиялық препараттарды енгізуді қажет етеді. Метотрексатты аптасына бір рет вена ішіне жоғары дозаларда (6 - 12 г/м<sup>2</sup>) қолданады. Кальций фолинатымен «құтқару» ем қажет. Нақты ақпарат емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколдарында, мысалы, COSS протоколында берілген.

### **б) Интратекальді түрде енгізу**

Интратекальді түрде енгізу үшін сұйылтылған ерітіндінің концентрациясы 5 мг/мл-ден аспауы тиіс.

### **Нейролейкоздың профилактикасы және емі (интратекальді түрде енгізу)**

**Ескерту: тек 50 мг/2 мл шығарылған түрі үшін!**

Лейкозы бар кейбір пациенттер орталық жүйке жүйесінің лейкоздық инвазиясына ұшыраған, сондықтан ЖМС-ті (жұлын-ми сұйықтығын) лейкозы бар барлық пациенттерде зерттеу қажет. Қаннан жұлын-ми сұйықтығына метотрексаттың өтуі өте төмен, адекватты ем үшін дәрілік затты интратекальді түрде енгізу керек.

Метотрексатты лимфобластты лейкоздың барлық жағдайларында профилактикалық режимде қолдануға болады. Жоғары дозалар құрысуларды туындатуы мүмкін, және кез келген интратекальді инъекция кезінде әдетте неврологиялық сипатқа ие қолайсыз жағымсыз әсерлер туындауы мүмкін.

Дозалардың келесі есебі пайдаланылды, мұндайда дозалануы, енгізу әдісі және бірізділігі туралы ақпарат алу үшін қолданыстағы жарияланған протоколдарға 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

#### **4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- белсенді затқа немесе б.1. бөлімінде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының жеткіліксіздігі
- гемопоэздік жүйенің, мысалы, анемия, лейкопения және/немесе тромбоцитопения сияқты айқын функциональді бұзылулары (мысалы, мұның алдындағы сәулелік терапиядан немесе химиотерапиядан кейін)
- сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі
- белсенді фазадағы ауыр инфекциялар
- иммунотапшылық синдромдарының айқын білінетін белгілері немесе зертханалық айғақталуы
- жүктілік, емшек емізу кезеңі
- бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі минутына 60 мл-ден азырақ)
- алкогольді шамадан тыс пайдалану
- стоматит, асқазан-ішек жолының ойық жаралы зақымданулары.

#### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

Метотрексат медак препаратының инъекцияға арналған 25 мг/мл ерітіндісін антиметаболиттермен химиотерапия жүргізу және тіркелген көрсетілімдерге сәйкес ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігер ғана тағайындауы мүмкін.

Метотрексатпен емдеу кезінде ауыр уыттану немесе өліммен аяқталатын уыттану болуы мүмкін екендігіне байланысты, орташа немесе жоғары дозаларды өмірге қауіп төндіретін ісіктері бар пациенттерге ғана қолдану керек. Метотрексатпен емдеуден кейін өліммен аяқталудың сирек жағдайлары туралы мәлімделді.

Метотрексатпен ем қабылдап жүрген пациенттер уыттануға жол бермеу және уытты жағымсыз әсерлердің тез идентификациялануын қамтамасыз ету үшін мұқият бақылауда болуы тиіс.

Ерекше қатаң мониторинг пациенттерге мұның алдындағы сәулелік терапиядан (әсіресе жамбас аймағына), гемопоэздік жүйенің функциональді бұзылуларынан кейін (мысалы, мұның алдындағы сәулелік немесе химиотерапиядан кейін), жалпы жағдай нашарлағаннан кейін, сондай-ақ егде жастағы және өте кіші балалар үшін қолданылады.

Пациентті дәрігер емнің қауіп және пайдасы туралы, уыттылық белгілері пайда болған кезде дәрігерге дереу хабарлау қажеттілігі туралы, сондай-ақ қажетті зерттеулер және емдеу кезіндегі қауіпсіздік шаралары туралы толық шамада хабардар етуі тиіс.

Метотрексатпен емдеуді тоқтату әрдайым уытты әсерлердің толық жойылуына әкелген жоқ.

Метотрексаттың емдік әсерін абсолютті түрде анықтау үшін қан сарысуындағы метотрексаттың концентрациясын өлшеу қажет.

Плевралық жалқықтар немесе асциті бар пациенттер емдеуді бастағанға дейін дренаж процедурасынан өтуі тиіс, немесе емдеу тоқтатылуы тиіс (4.2. бөлімін қараңыз).

**Стоматит, диарея, қан құсу немесе қара нәжіс** туындаған кезде геморрагиялық энтериттің, перфорацияның немесе сусызданудың даму қаупіне байланысты, метотрексатпен емдеуді тоқтатқан жөн.

**Инсулинге тәуелді қант диабетіне шалдыққан** пациенттер бауыр циррозының туындауы және трансаминаза деңгейінің жоғарылауы мүмкін екендігіне байланысты мұқият бақылауда болуы тиіс.

Тез дамидын обыры бар пациенттерде **ісік лизисінің синдромы** туындауы мүмкін.

**Миелосупрессиялық немесе иммуносупрессиялық әсерлер** көрініс беретін дәрілік заттармен (мысалы, цитостатиктерен) **премедикация** жағдайында, немесе мұның алдындағы **сәулелік терапия жағдайында сүйек кемігі** тарапынан уыттылықтың және иммуносупрессияның күшейгенін байқауға болады.

Бас ауырудан салдануға, комаға және инсультке ұқсас көріністерге дейін өзгеретін ауыр неврологиялық реакция жағдайлары негізінен метотрексатты **цитарабинмен біріктіріп** қабылдаған жас адамдарда және жасөспірімдерде білінді.

Метотрексатты (әдетте жоғары дозаларда) **қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен** (КҚСП) бір мезгілде қолданғанда сүйек кемігі белсенділігінің күтпеген жерден ауыр (кейде өлімге әкелетін) бәсеңдеуі, апластикалық анемия және асқазан-ішектік уыттылық туралы мәлімделді. Осы дәрілік заттар метотрексаттың уыттылығын күшейтеді, бұл ауыр гематологиялық және асқазан-ішектік уыттылықтан өлімге әкелуі мүмкін.

Нефроуытты және гепатоуытты потенциалы бар басқа дәрілік заттарды (алкогольді қоса) бір мезгілде қолдануға жол бермеу керек.

**Краниоспинальді сәулеленуге** ұшыраған пациенттерге метотрексатты вена ішіне енгізгеннен кейін лейкоэнцефалопатияның дамығаны туралы мәлімделді. Созылмалы **лейкоэнцефалопатия** сондай-ақ «құтқару» препарат ретінде, сондай-ақ краниальді сәулеленусіз кальций фолинатымен бірге метотрексаттың көп реттік жоғары дозаларын қабылдаған пациенттерде де білінді. Метотрексаттың қолданылуын тоқтату әрдайым толық қалпына келуге әкеле бермейді. Краниальді сәулелік терапияны және метотрексатты интратекальді түрде енгізуді бірге қолдану лейкоэнцефалопатияның туындау жиілігін арттырғаны 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 өлім жағдайымен аяқталуына әкелуі мүмкін. Дәрігерлер пациенттерде ҮМЛ симптомдарының бар-жоғына үнемі баға беріп отыруы және иммунитеті әлсіреген пациенттерде неврологиялық симптомдар жаңадан пайда болғанда немесе бұрыннан бары ұлғайғанда сараланған диагностика жүргізуі керек.

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

Емдеудің жоғары дозалы сызбасын қабылдаған пациенттерде транзиторлық **жедел неврологиялық синдром** байқалды. Осы неврологиялық бұзылыстың көрініс беруі мінез-құлықтың бұзылулары, ошақтық сенсомоторлы белгілерді, соның ішінде уақытша соқырлықты және рефлексстердің бұзылуын қамтуы мүмкін. Мұның нақты себебі белгісіз.

**Жедел лимфобластты лейкоз** жағдайларында метотрексат сол жақ эпигастральді аймақта ауыруды (лейкоздық жасушалардың бұзылуына байланысты, көкбауыр капсулаларының қабынуы) туындатуы мүмкін.

**Өкпе дисфункциясы** бар пациенттерді қалтқысыз бақылауды жүзеге асыру қажет.

Әдетте ентігу, жөтел (әсіресе құрғақ, өнімсіз жөтел), қызба, кеуде қуысының ауыруы, гипоксемия және кеуде қуысының рентгендік суретіне инфильтраттар сияқты симптомдарды қамтитын **өкпенің зақымдары, интерстициальді пневмонит және альвеолит** потенциалды қауіпті зақымдануды көрсетуі мүмкін және емдеуді доғаруды және мұқият тексеруді қажет етеді. Өкпенің биопсиясы интерстициальді ісінуді, моноклеарлы инфильтраттарды немесе гранулеманы айқындады. Өкпе симптомдары бар пациенттерде метотрексатпен емдеуді кейінге қалдыру керек, сондай-ақ инфекцияның бар-жоқтығын анықтау үшін мұқият тексеру жүргізу қажет. Өкпенің зақымданулары ем жүргізудің кез келген уақытында туындауы мүмкін, және олардың пайда болуы туралы кез келген, тіпті аптасына 7.5 мг дозаларда пайда болғаны туралы мәлімделді.

Бұдан басқа, ревматологиялық және онымен байланысты болуы мүмкін көрсетілімдерде метотрексатты қолданғанда өкпеден альвеолярлы қан кетулер туралы мәлімделді. Осы құбылыс васкулитпен және басқа да қатар жүретін аурулармен байланысты болуы мүмкін. Өкпеден альвеолярлы қан кетуге күдіктенгенде диагнозды айғақтау үшін шұғыл тексеру жүргізу қажет.

Метотрексатпен емдеу кезінде потенциалды түрде өлімге әкелетін **оппортунистік**, әсіресе *Pneumocystis jirovecii* **инфекциялары** туындауы мүмкін. Пациенттерде өкпе симптомдары туындаған кезде *Pneumocystis jirovecii* пайда болуы мүмкін екендігін назарда ұстау керек.

Метотрексатты бір реттік немесе көп реттік қолданудан кейін өліммен аяқталатын күрделі **дерматологиялық реакциялар** туралы, соның ішінде уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы) немесе Стивенс-Джонсон синдромы туралы мәлімделді.

Метотрексатпен емделу кезінде иммунизация тиімді болмауы мүмкін, ал **тірі вирус вакциналарымен** иммунизация әдетте ұсынылмайды. Метотрексатпен ем қабылдап жүрген пациенттерде шешекке қарсы вакцинациядан кейін кең таралған вакиналық



инфекциялар туралы мәлімделді. Метотрексаттың біршама иммуносупрессиялық белсенділігі бар, қатар жүретін вакцинацияға иммунологиялық жауаптар азаюы мүмкін. Сондықтан пациенттердің иммундық реакциялары маңызды немесе елеулі болғанда метотрексаттың иммуносупрессиялық әсеріне назар аудару керек.

Препаратты белсенді инфекциясы бар немесе әлсіздік орын алған пациенттерде, метотрексаттың иммуносупрессиялық әсерінің себебінен, аса сақтықпен қолдану керек. Препаратты әдетте **иммунитет тапшылығы синдромының** айқын білінетін немесе зертханалық айғақталған белгілері бар пациенттерге қолдануға болмайды.

**Қатерлі лимфомалар** метотрексаттың төмен дозаларын қабылдап жүрген пациенттерде туындауы мүмкін, мұндай жағдайда емдеу тоқтатылуы тиіс. Лимфоманың кездейсоқ регрессиясы белгілерінің болмауы цитоуытты емді бастауды қажет етеді.

Метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін кейбір жағдайларда қайтымды болған лимфомалардың туындауы туралы мәлімделді. Бұдан басқа, бірнеше зерттеулерде метотрексаттың адамда обырдың басқа түрлерінің туындауына мүмкіндік беретін потенциалға баға берілді, бірақ нәтижелері канцерогендік қауіпті айғақтамайды.

#### Ұсынылатын тексерулер және сақтық шаралары

Дағдылы емдеу ретінде метотрексатты енгізер алдында кеуде қуысына рентген жүргізу керек. Бұдан басқа, келесі тексерулерді жүргізу және сақтық шараларын сақтау ұсынылады. Бастапқы баға беру лейкоцитарлы формуланы және тромбоциттер санын, бауыр ферменттерін анықтайтын қанға жалпы клиникалық талдауды (ҚЖТ), өкпе функциясына тестілерді, гепатиттерге (А, В, С) серологиялық талдауларды, өкпеге функциональді тестілерді және туберкулез диагностикасын қамтуы тиіс. Несепті талдауды бұдан бұрынғы және кейінгі тексерулердің бөлігі ретінде жүргізу керек.

Емдеу кезінде келесі тексерулерді жүргізу қажет:

- пайдаланылып жүрген емдеу протоколы үшін дозалау факторы ретінде сарысудағы метотрексаттың концентрациясына мониторинг жүргізу.
- ауыз қуысын және жұтқыншақты шырышты қабықтарының өзгеруі тұрғысында ұдайы тексеру. Көптеген жағдайларда жара болу лейкоциттер және/немесе тромбоциттер санының азаюына жол ашады.
- лейкоциттердің және тромбоциттердің санына күн сайыннан апта сайынға дейінгі жиілікпен ұдайы есеп жүргізу керек.
- ұдайы күн сайыннан апта сайынға дейін қанға толық талдау жүргізу керек.
- әсіресе метотрексаттың жоғары дозаларымен емдеген жағдайда бауыр және бүйрек функцияларына ұдайы тексеру жүргізу қажет. Метотрексаттың ерте сатыдағы бұзылу қаупін анықтау үшін креатининді, мочевинаны және электролиттерді 2 және 3 күнде тексеріп отыру қажет.
- емдеу ұзаққа созылған жағдайда, қажетіне қарай, сүйек кемігіне биопсия жүргізу керек.
- қан құюдың мүмкін екендігіне байланысты препараттарды дайындау қажет.

Кейінгі тексерулер метотрексатты интратекальді түрде қабылдап жүрген пациенттерге де қолдануға келеді.

Зертханалық талдауларды, ең жоқ дегенде, метотрексатпен емдеу кезінде әрбір 2 ай сайын қайталау керек.

**Қан сарысуындағы метотрексаттың концентрациясын бақылау** метотрексаттың уыттылығын едәуір төмендетуге мүмкіндік береді, сарысудағы метотрексат концентрациясына ұдайы мониторинг жүргізу қажеттілігі дозаға немесе емдеу протоколына байланысты.

Келесі жағдайларға, мысалы, плевралық жалқық, асцит, асқазан-ішек жолының обструкциясы, мұның алдында цисплатинмен емделу, сусыздану, ацидурия, бүйрек функциясының бұзылуы сияқтыларға ұшыраған пациенттер метотрексаттың жоғары немесе ұзақ уақыт бойы сақталатын концентрациясының дамуына бейім. Кейбір пациенттерде метотрексаттың клиренсі осыдай жағдайлар жоқ кезде баяу болуы мүмкін. Мұндай пациенттердің 48 сағат ішінде идентификациялануы маңызды, өйткені метотрексаттың уыттылығы қайтымсыз болуы мүмкін.

**Кальций фолинатымен «құтқару» емін** метотрексатты ДБА 100 мг/ м<sup>2</sup> асатын дозаларда енгізгеннен кейін жүргізген жөн. Кальций фолинатының дозалануы метотрексаттың дозасына және емдеу ұзақтығына байланысты болады. Кальций фолинатымен адекватты «құтқару» емдеуді метотрексатты енгізгеннен кейін 42 және 48 сағат арасында бастау керек. Қан сарысуындағы метотрексаттың концентрациясын, кальций фолинатымен «құтқару» емдеуді қаншалықты ұзақ жалғастыру керектігін анықтау үшін 24, 48 немесе 72 сағат өткеннен кейін өлшеу керек. Метотрексатпен жоғары дозада емдеу жағдайында, сондай-ақ метотрексат байқамай артық дозаланғанда метотрексаттың уыттылығын азайту және әсерлеріне қарсы әсер ету үшін кальций фолинатын қолдану көрсетілген.

**Лейкопения және тромбоцитопения** әдетте метотрексатты енгізгеннен кейін 4 - 14 күннен соң көрініс береді. Сирек жағдайларда лейкопенияның қайталануы метотрексатты енгізгеннен кейін 12 - 21 күннен соң жүруі мүмкін. Метотрексатпен емдеуді, егер пайдасы ауыр миелосупрессияның қаупінен басым болса ғана, жалғастыру керек (4.2. бөлімін қараңыз).

**Бауыр функциясына зерттеулер:** бауырға қатысты уыттылықтың алғашқы белгілеріне ерекше назар аудару керек. Метотрексат жедел **гепатитті**, сондай-ақ созылмалы фиброзды және циррозды (кейде өліммен аяқталатын) туындатуы мүмкін. Егер бауыр функциясының немесе бауыр биопсиясының талдауларында кез келген ауытқулар байқалса, сондай-ақ ауытқулар емдеу кезінде дамыса, емдеуді бастамау немесе тоқтату керек. Талдауларда осындай бұзылулар екі жыл ішінде қалыпты мәндеріне оралуы тиіс, содан кейін, дәрігердің шешімімен, емдеуді қайта жаңғыртуға болады. Ревматологиялық көрсетілімдерде гепатоуыттылықты бақылау мақсатында бауыр биопсиясын жүргізу қажеттілігіне айғақтамалар жоқ. Псориазы бар пациенттер үшін емдеуге дейін де және емдеу кезінде де бауыр биопсиясының қажеттілігі бір мағыналы болмайды. Гепатоуыттылықты дәл анықтауға бауыр функциясын немесе III типті коллаген пропептидін биохимиялық талдау серияларының жеткілікті-жеткіліксіздігін білу үшін әрі қарай зерттеуді қажет етеді. Осы берілген баға қауіп және онсыз факторлары бар, мысалы, алкогольді шамадан тыс пайдаланатын, бауыр ферменттерінің деңгейлері үнемі жоғарылаған, бауыр ауруы анамнезінде бар, бауырдың тұқым қуалаған аурулары отбасылық анамнезінде көрсетілген, қант диабеті бар, семіздікке шалдыққан және мұның алдында гепатоуытты препараттармен және химиялық заттармен емделген, сондай-ақ метотрексатпен немесе 1.5 г немесе одан

көбірек жиынтық дозалармен ұзақ емделген пациенттерді саралап жіктеуге мүмкіндік беруі тиіс.

Сарысудағы бауыр ферменттеріне скрининг: трансаминаза деңгейлерінің қалыптың жоғары шегінен екі-үш есе жоғарыға 13 - 20% жиілікпен қысқа мерзімдік жоғарылауы туралы мәлімделді. Бауыр ферменттерінің деңгейлері үнемі артқан жағдайда дозаны азайту немесе емдеуді доғару мүмкіндігін қарастыру керек.

Метотрексатпен емдеу кезінде бауырға потенциалды уытты әсеріне байланысты, аса қажеттілік жоқ болғанда, қосымша гепатоуытты препараттарды қолданбау керек, ал алкогольді пайдалануға жол бермеу немесе едәуір төмендету қажет (4.5. бөлімін қараңыз). Басқа гепатоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде бауыр ферменттеріне мұқият бақылау жүргізу керек. Гепатоуытты препараттарды бір мезгілде қолданғанда осындай әрекеттерді қабылдау керек.

Бауырдың зақымдануы бауыр ферменттерінің деңгейлерін өлшеген кезде емес, тек бауыр биопсиясында ғана байқалады. Метотрексаттың жиынтық  $> 1.5$  г дозаларын қабылдаған кезде, бауыр функциясының жеткіліксіздігіне күдіктенгенде бауыр биопсиясын жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек.

Метотрексат **В гепатиті инфекцияларының реактивациясын** туындатуы және С гепатиті кезінде жағдайды өршітуі мүмкін. Метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін В гепатиті реактивациясының сирек жағдайлары байқалды. Бауыр функциясын зерттеу нәтижелеріне бұрыннан бар В немесе С гепатитінің инфекциясына қатысты баға беру керек. Инфекцияланған кейбір пациенттер үшін емдеудің баламалы протоколын таңдау керек.

Метотрексат олигуриямен, ануриямен және креатинин деңгейінің жоғарылауымен қоса жүретін **бүйректің зақымдануын** туындатуы мүмкін, бұл бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін. Нефроуыттылық бәрінен бұрын бүйрек өзекшелерінде метотрексаттың және оның метаболиттерінің преципитациясына себепші болады.

Бүйрек функциясын ем жүргізгенге дейін, жүргізу кезінде және одан кейін мұқият бақылау керек.

Бүйрек функциясының елеулі жеткіліксіздігі дамыған жағдайда сақтық танытқан жөн. Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылады. Оны бүйрек функциясының бұзылуы бар болғанда қолдану препараттың уытты мөлшерінің жиналуына немесе тіпті бүйректің әрі қарай зақымдануына әкелуі мүмкін. Диурездің жоғары деңгейі және несептің рН  $> 7.0$  дейін сілтіленуі бүйректің уыттануын төмендетуі мүмкін. Метотрексатпен инфузия кезінде **несептің шығарылуын және несептің рН-ын** бақылау керек. Бүйректің уыттануын төмендету үшін вена ішіне сұйықтық енгізу және несепті сілтілендіру (рН  $> 7$ ) қажет.

Егер **бүйрек функциясының бұзылуын** (мысалы, мұның алдында метотрексатпен емдеу кезіндегі айқын жағымсыз әсерлер немесе несеп шығарудың бұзылуы) көрсететін деректер бар болса, креатинин клиренсін анықтау қажет. Метотрексаттың жоғары дозаларымен емдеу креатинин концентрациясы қалып шегінде болған жағдайда ғана жүргізілуі тиіс. Метотрексат көбіне бүйрек арқылы шығарылатын болғандықтан, креатинин клиренсі бұзылған пациенттерде препараттың баяу шығарылуы күтіледі, бұл күрделі жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін.

Препараттың дозасын, енгізу тәсілін және бірізділігін анықтау үшін емдеудің стандартты протоколдарымен танысып шығу керек. Егер сарысудағы креатинин концентрациясы жоғарыласа, дозаны азайту керек. Егер сарысудағы креатинин деңгейі 2 мг/дл-ден жоғары (176.8 мкмоль/л) болса, әсіресе егер препараттың шығарылуын төмендететін немесе бүйрек функциясын нашарлататын (мысалы, ҚҚСП) қатар қолданылатын дәрілік заттар тағайындалса, баламалы емді таңдау керек.

Құсу, диарея немесе стоматит **сусыздануға** әкелуі мүмкін, бұл уытты әсерлерді күшейтуі мүмкін. Метотрексатпен емдеуді сауығу сәтіне дейін тоқтатқан жөн.

Бастапқы немесе өзгертілген дозаларды қолдану кезінде, немесе қанда метотрексат концентрациясының арту қаупінің ұлғаюы кезеңінде (мысалы, сусыздану, бүйрек функциясының бұзылуы, ҚҚСП-пен бір мезгілде қолдану) сондай-ақ өте жиі мониторинг жүргізу керек болуы мүмкін. көрсетуі мүмкін.

Метотрексатты ойық жаралы колиті бар пациенттерде аса сақтықпен қолдану керек.

Метотрексатты сәулелік терапиямен біріктіргенде жұмсақ тіндердің некрозы және остеонекрозы байқалуы мүмкін.

Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны төмендеген (мысалы, метотрексатпен емдеуді дереу тоқтату керек), бауыр функциясының бұзылулары (емдеуді кем дегенде екі апта кезеңге тоқтату), бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (дозаны түзету), диарея және ойық жаралы стоматит (емдеуді доғару) жағдайында белгілі бір шараларды қабылдау керек.

#### *Балаларда қолданылуы*

Метотрексатты балаларда сақтықпен қолдану керек. Емдеуді балаларға арналған емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколдарына сәйкес жүргізу керек.

Метотрексатты вена ішіне аралық дозада (1 г/м<sup>2</sup>) қабылдаған жедел лейкобласты лейкозы бар балаларда жайылған немесе парциальді эпилепсиялық ұстамалар ретінде күтпеген жерден жиі көрініс берген күрделі нейроуыттылық туралы мәлімделді. Пациенттерде әдетте көрінетін диагностикалық зерттеулер кезінде симптоматикалық лейкоэнцефалопатияның белгілері және/немесе микроангиопатиялық кальцификаттар білінді.

#### *Егде жастағы адамдар*

Метотрексатты егде жастағы пациенттерге өте сақ қолдану керек. Егде жастағы пациенттерде метотрексатты уыттылықтың ерте білінетін белгілерінің көрініс беруі тұрғысында мұқият бақылауды жүзеге асыру қажет. Метотрексаттың клиникалық фармакологиясы егде жастағы пациенттерде жақсы зерттелген жоқ.

Егде жастағы пациенттерде бауыр және бүйрек функциялары төмендейтін болғандықтан, сондай-ақ жастың ұлғаюымен жүретін фолаттар қорының азаюымен байланысты дозаны төмендету мүмкіндігін қарастыру керек. 55 жастан асқан пациенттер үшін, мысалы, ЖЛЛ емдеу үшін модификацияланған емдік протоколдар қолданылады.

#### *Фертильділік*

Метотрексат адамдарда емдеу кезінде және оны аяқтағаннан кейін қысқа уақыт ішінде көрініс беретін олигоспермияны, етеккірлік дисфункцияны және аменореяны туындататыны, сондай-ақ сперматогенезге және овогенезге ықпал ететіндігі және емделу кезінде бала туу функциясын төмендетуі мүмкін екендігі мәлімделді, осы әсерлер емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды.

#### *Тератогенділік – репродукциялық қауіп*

Метотрексат адамда эмбриоуыттылықты, түсікті және шарананың даму кемістіктерін туындатады. Демек, ұрпақ өрбіту функциясына, жүктілікті доғаруға және туа біткен даму кестіктеріне қатысты ықтимал қауіптерді бала туа алатын жастағы әйелдермен бірге талқылау керек (4.6. бөлімін қараңыз). Инъекцияға арналған Метотрексат медак препаратының 25 мг/мл ерітіндісін қолданар алдында жүктіліктің жоқ екендігін айғақтау қажет.

Бала туа алатын жастағы әйелдер емделу кезінде, сондай-ақ оның барысында, емдеуді тоқтатқаннан кейін, ең кемінде, алты ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы қажет.

Еркектердің контрацепциясы бойынша нұсқауларды 4.6. бөлімінен қараңыз.

#### **4.5. Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және басқа да өзара әрекеттесу түрлері**

**Азот тотығын** пайдалану фолаттың метаболизміне метотрексаттың ықпалын күшейтеді, бұл интратекальді түрде енгізгенде ауыр, алдын ала болжауға келмейтін миелосупрессия, стоматит және кейдейсоқ нейроуыттылық сияқты жоғары уыттануға әкеледі. Бұл әсер кальций фолинатын енгізу жолымен азайтылуы мүмкін болса да, оларды бір мезгілде пайдалануға жол бермеу керек.

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

**Холестирамин** энтерогепатиттік айналымды тоқтату жолымен метотрексаттың бүйректік емес шығарылуын арттыруы мүмкін.

**Эритроцит концентраттарын** метотрексатпен бір мезгілде енгізген кезде сақтық таныту керек. Метотрексат 24 сағат ішінде енгізілген және сонан соң қан құю жүргізілген пациенттерде сарысудағы метотрексаттың ұзаққа созылған жоғары концентрацияларынан туындаған жоғары уыттылық байқалды.

Метотрексат қабылдап жүрген пациенттерде сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуін сульфонамидтің, триметопримнің /сульфаметоксазолдың, сірә, өзекшелік секрецияның және/немесе аддитивті антифолаттық әсердің азаюы есебінен күшейтетіндігі сирек мәлімделді. Бұрыннан **фолий қышқылының тапшылығы** бар болған жағдайда метотрексаттың уыттылығы артады. Емдеудің тиімділігі тетрагидрофолий қышқылы препараттарымен бұзылуы мүмкін. Құрамында фолий қышқылы бар дәрумендік препараттар метотрексатқа реакцияны өзгертуі мүмкін («шамадан тыс «құтқару» ем»).

Метотрексатпен және басқа да потенциалды **гепатоуытты препараттармен** (мысалы, лефлуномидпен, азатиопринмен, сульфасалазинмен, ретиноидтармен, алкогольмен) қатар жүретін ем қабылдап жүрген пациенттер, гепатоуыттылық қауіпі жоғарылауы мүмкін болғандықтан, мұқият бақылауда болуы тиіс.

Метотрексатпен ем қабылдаған, сондай-ақ терінің белдемелі герпесіне байланысты **адренкортикальді стероидтарды пайдаланып ем қабылдаған пациенттерде** жекелеген жағдайларда диссеминацияланған белдемелі герпес көрініс берді.

Метотрексатты **лефлуномидпен** біріктіргенде панцитопенияның даму қауіпі артуы мүмкін.

Метотрексат қан плазмасында **меркаптопуриннің** концентрациясын алғаш өту кезіндегі метаболизмнің бұзылуы есебінен арттырады. Сондықтан метотрексатты және меркаптопуринді біріктіру дозаны түзетуді қажет етуі мүмкін.

**Қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды** (мысалы, индометацин, ибупрофен), мысалы, остеосаркоманы емдеу үшін қолданатын жоғары дозалы метотрексатпен емдеуге дейін немесе бір мезгілде тағайындамау керек. Қабынуға қарсы стероидты емес кейбір препараттарды метотрексатпен бірге қолданғанда қан сарысуында метотрексат концентрациясының жоғарылауы және өте ұзақ сақталуы туралы мәлімделді, бұл ауыр гематологиялық және асқазан-ішектік уыттану салдарынан өліммен аяқталуға әкелді. Бұл дәрілік заттар жануарлардың үлгілерінде метотрексаттың өзекшелік секрециясын азайтты және оның уыттылығы метотрексат концентрациясының артуы есебінен жоғарылауы мүмкін.

Тетрациклин, хлорамфеникол сияқты **ішке қабылдауға арналған антибиотиктер**, және сiңбейтiн кең ауқымды антибиотиктер метотрексаттың ішекте сiңуiн азайтуы немесе энтерогепатиттік айналымға ішек микрофлорасын және дәрілік заттардың метаболизмін бактериялармен басу арқылы ықпалын тигізуі мүмкін.

**Пенициллиндер және сульфонамидтер** метотрексаттың бүйректік клиренсін азайтуы мүмкін.

Метотрексаттың төмен және жоғары дозаларын қолданудан кейін қан сарысуында метотрексаттың жоғары концентрациялары қатар жүретін гематологиялық және асқазан-ішектік уыттылықпен бірге туындауы мүмкін.

**Фенитоин концентрациясының** төмендеуі преднизонмен, винкристинмен, меркаптопуринмен, метотрексаттың жоғары дозаларымен және кальций фолинатымен «құтқару» ем қабылдаған, ЖЛЛ бар пациенттерде байқалды.

**Пириметаминді және ко-тримоксазолды** (триметопримді) метотрексатпен біріктіріп қолдану дигидрофоллий қышқылы редуктазасының аддитивтік тежелуіне байланысты, жедел мегалобластты панцитопенияны туындатуы мүмкін.

Метотрексаттың жоғары дозаларымен емдегенде **прокарбазинді қолдану** бүйрек функциясы бұзылуының даму қаупін арттырады.

**Протонды сорғы тежегіштерін** бір мезгілде қолдану сарысуда метотрексаттың сарысудан шығарылуының кідіруіне және концентрациясының артуына әкелуі мүмкін. Метотрексатпен және ацитретинмен, немесе басқа **ретиноидтармен** қатар жүретін ем қабылдап жүрген пациенттер гепатоуыттылық қаупінің ықтимал артуы тұрғысында мұқият бақылауда болуы тиіс.

Метотрексатты және **теофиллинді** бірге қолдану теофиллиннің клиренсін азайтуы мүмкін. Метотрексатпен бір мезгілде қолданғанда теофиллиннің концентрациясын бақылау керек.

Салицилаттар, амидопирин туындылары, фенилбутазон, дифенилгидантоин (фенитоин), барбитураттар, транквилизаторлар, тетрациклиндер, сульфонамидтер, доксорубицин, пробенецид және п-аминобензой қышқылы, қантты түсіретін заттар және диуретиктер **метотрексатты қан плазмасының ақуыздарымен байланысынан ығыстырып шығарады** және оның уыттылығын арттыруы мүмкін.

Салицилаттар, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар, п-аминогиппур қышқылы, пробенецид, пенициллин және сульфонамидтер бүйрек өзекшелерінде метотрексаттың **секрециясын**, әсіресе төмен дозалы метотрексатты қолданған кезде төмендетуі, олардың уыттылығын арттыруы мүмкін. Метотрексатты осы препараттармен бір мезгілде қолдану мұқият мониторинг жүргізуді қажет етеді.

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

Метотрексатты және 5-фторурацилді бірізді қолдану цитоуытты әсерлердің синергиялық күшеюіне әкелуі мүмкін.

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

#### **4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

##### *Бала туа жасындағы әйелдер/Әйелдердегі контрацепция*

Әйелдер метотрексатпен емделу кезінде жүктілікке жол бермеуі керек, метотрексатпен емделу кезінде және оны аяқтағаннан кейін, кем дегенде, 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс. Бала туа алатын жастағы әйелдер емдеуді бастар алдында метотрексатпен байланысты шараның даму кемістіктерінің қаупі туралы хабардар болуы тиіс, және жүктіліктің болуы тиісті шаралармен, мысалы, жүктілікке тест жәрдемімен оның бар-жоқтығы анықталуы тиіс. Емделу кезінде жүктілікке тестті қажетіне қарай (мысалы, контрацепцияны пайдаланған кездегі кез келген үзілістен кейін) қайталау керек. Ұрпақ өрбіте алатын жастағы әйелдер жүктіліктің алдын алу және жоспарлау мәселесі жөнінде кеңес алуы керек.

##### *Еркектердегі контрацепция*

Спермада метотрексаттың бар-жоқтығы белгісіз. Жануарларға жүргізілген зерттеулер метотрексат геноуытты болып табылатынын, сондықтан сперматозоидтарға геноуытты әсерлерінің қаупін толық жоққа шығару мүмкін емес екендігін көрсетті. Шектеулі клиникалық деректер метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг-ден азырақ) әсеріне ұшыраған әйелдерде шарана дамуында кемістіктердің немесе түсіктің жоғары қаупін көрсетпейді. Еркектердің организміне әсер еткеннен кейін әйелдерде өте жоғары дозаларды қолдануға қатысты шараның даму кемістіктері және түсік тастау қаупіне баға беру үшін деректер жеткіліксіз.

Сексуальді белсенді еркек жынысты пациенттерге немесе олардың серіктес әйелдеріне еркектердің емделуі кезінде және метотрексатты қолдануды тоқтатқаннан кейін 6 ай бойы профилактикалық шаралар ретінде контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану ұсынылады. Еркектер емделу кезінде немесе метотрексатты қолдануды тоқтатқаннан кейін 6 ай бойы сперма үшін донор болмауы тиіс.

##### *Жүктілік*

Метотрексат жүктілік кезінде онкологиялық емес көрсетілімдерде қолдануға болмайды (4.3. бөлімін қараңыз). Егер жүктілік метотрексатпен емделу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін алты айға дейінгі кезеңде басталса, пациентке емдеумен байланысты нәрестеге зиянды әсер ету қаупіне қатысты медициналық кеңес қажет, шараның қалыпты дамуын айғақтау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу қажет.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде метотрексат, әсіресе алғашқы триместр ішінде, репродукциялық уыттылықты көрсетті (5.3. бөлімін қараңыз). Метотрексат адам үшін тератогендік болып табылатыны көрсетілді; ол шараның құруын, түсікті және/немесе дамудың туа біткен кемістіктерін (мысалы, бассүйек-бет, жүрек-қантамырлық, орталық

жүйке жүйесі дамуының бұзылулары және аяқ-қол дамуының кемістіктері) туындататыны мәлімделді.

Метотрексат жүктілік кезінде кездейсоқ түсік тастау, жатырышпалық өсудің шектелуі және дамудың туа біткен кемістіктері қауіпін арттыруы туындататын, адамның күшті тератогені болып табылады.

- Метотрексаттың төмен дозасының (аптасына 30 мг-ден азырақ) әсеріне ұшыраған жүкті әйелдердің 42.5%-да, метотрексаттан айырмашылығы бар дәрілік препараттар тағайындалған пациенттердегі 22.5%-бен салыстырғанда, кездейсоқ түсік тастау туралы мәлімделді.

- Дамудың күрделі кемістіктері жүктілік кезінде, метотрексаттан айырмашылығы бар дәрілік препараттар қабылдаған пациенттерден тірі жаңа туған нәрестелердің шамамен 4%-мен салыстырғанда, метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг-ден азырақ) әсеріне ұшыраған әйелдерден тірі жаңа туған нәрестелердің 6.6%-да туындады. Жүктілік кезінде метотрексаттың аптасына 30 мг-ден жоғары дозаларының әсер етуіне қатысты алынған деректер жеткіліксіз, бірақ кездейсоқ түсіктердің және дамудың туа біткен кемістіктерінің туындау жиілігінің өте жоғарылығы, әсіресе әдетте онкологиялық көрсеткіштерде пайдаланылатын дозаларда, күтіледі.

Ұрықтануға дейін емдеуді тоқтатқан кезде жүктіліктің қалыпты түрде өтетіні туралы мәлімделді.

#### *Лактация кезеңі*

Метотрексат адамның емшек сүтіне өтеді. Метотрексат емшек еміп жүрген балаларда күрделі жағымсыз реакцияларды туындатуы мүмкін болғандықтан, емшек емізу кезеңінде препаратты қолдануға болмайды (4.3. бөлімін қараңыз). Сондықтан препаратты қолдануды бастар алдында және қолдану кезінде емшек емізуді тоқтату керек.

#### *Фертильділік*

Метотрексат сперматогенезге және оогенезге ықпалын тигізеді және фертильділікті төмендетуі мүмкін. Адамда метотрексаттың олигоспермияны, етеккірлік дисфункцияны және аменореяны туындататындығы мәлімделді. Бұл әсерлер көптеген жағдайларда емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды болып табылады.

### **4.7. Көлік құралдарын және потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпалы**

Емделу кезінде орталық жүйке жүйесі тарапынан қажығыштық және бас айналу сияқты симптомдар туындауы мүмкін, сондықтан жекелеген жағдайларда көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне аздаған немесе орташа әсерін тигізуі мүмкін.

### **4.8. Жағымсыз реакциялар**

Жағымсыз әсерлердің жиілігі және ауырлығы метотрексаттың дозасын және қолдану жиілігіне байланысты. Алайда күрделі жағымсыз реакциялар тіпті төмен дозаларда да туындауы мүмкін болғандықтан, дәрігер қысқа уақыт аралығында пациенттердің жағдайын ұдайы бақылауы қажет. Көптеген жағымсыз әсерлер, егер олар ерте сатысында анықталса, қайтымды. Өте сирек жағдайларда төменде берілген күрделі жағымсыз әсерлер өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін.



Мұндай жағымсыз реакциялар туындаған кезде дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату, сондай-ақ тиісті шараларды қабылдау керек (4.9. бөлімін қараңыз). Емдеу қажеттілігіне баға бергеннен кейін және уыттылықтың ықтимал қайталап көрініс беруіне назар аударар отырып, метотрексатпен емдеуді сақтықпен қайта жаңғыртқан жөн.

Миелосупрессия және мукозит метотрексаттың кең таралған, дозаға тәуелді, уытты әсерлері болып табылады. Осы реакциялардың ауырлығы дозаға, емдеу сызбасына және метотрексатты қолдану ұзақтығына байланысты.

Мукозит әдетте метотрексатты қолданудан кейін 3-7 күннен кейін, лейкопения және тромбоцитопения бірнеше күн кешірек пайда болады. Шығарылу механизмдері қалыпты пациенттерде миелосупрессия және мукозит әдетте 14 - 28 ішінде қайтымды болады.

Өте кең таралған жағымсыз әсерлер ойық жаралы стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, жүректің айнуы, құсу, анорексия және іш аймағының жайсыздығы болып табылады. Креатинин клиренсінің төмендеуі және бауыр ферменттерінің (АЛТ, АСТ, сілтілік фосфатаза және билирубин) белсенділігінің артуы, әсіресе метотрексатты енгізуден кейін алғашқы 24-48 сағат ішінде дамуы мүмкін.

Метотрексатпен емдеу кезінде келесі жиілікпен байқалған келесі жағымсыз әсерлер туралы мәлімделді:

өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $\leq 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10\ 000$ -нан  $\leq 1/1000$  дейін), өте сирек ( $\leq 1/10\ 000$ ); белгісіз (қолда бар деректер негізінде баға беру мүмкін емес).

Әрбір топта жағымсыз әсерлердің жиілігі олардың күрделілік дәрежесінің азаюы ретімен берілген.

Келесі жағымсыз реакциялар болуы мүмкін:

*Инфекциялық және паразиттік аурулар*

*Жиі:* шандырлар

*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 дифференциацияланбаған, соның ішінде полиптер және қисталар)*

*Жиі емес:* қатерлі лимфомалар

*Өте сирек:* ісік лизисінің синдромы

*Қан және лимфа жүйелері тарапынан*

*Өте жиі:* лейкопения, тромбоцитопения

*Жиі:* панцитопенияға дейінгі анемия, миелосупрессия, агранулоцитоз

*Сирек:* мегалобластты анемия

*Өте сирек:* апластикалық анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопрлиферативтік бұзылулар

*Белгісіз:* қан құйылулар, гематома

*Иммундық жүйе тарапынан*

*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 бұзылулары*

*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, бас айналу, когнитивтік дисфункция

*Сирек:* парез, дизартрия, афазия, миелопатия

*Өте сирек:* бассүйек аймағында әдеттен тыс сезімдер, миастения, парестезия, жедел асептикалық менингит

*Белгісіз:* мидың ісінуі (интратекальді түрде енгізуден кейін)

*Көру мүшелері тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* көрудің бұзылуы, көрудің этиологиясы белгісіз күрделі өзгерістері, затты анық көрмеу

*Өте сирек:* уақытша соқырлық/көруден айырылу, периорбитальді ісіну, блефарит, конъюнктивит, эпифора, жарықтан қорқу

*Жүрек тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* артериялық гипотензия

*Өте сирек:* перикардит, перикардальді жалқық, перикардальді тампонада, кенеттен болатын өлім

*Қантамырлар тарапынан бұзылулар*

*Жиі емес:* васкулит

*Сирек:* тромбоэмболиялық асқинулар (мысалы, тромбоз, тромбоз, өкпе артерияларының эмболиясы, артериялық, церебральді тромбоздар, тереңдегі веналар тромбозы немесе торқабық веналарының тромбозы)

*Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысының ағзалары және көкірек ортасы 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 ауыруы, елтігу, бронх демікпесіне ұқсас симптомдар (мысалы, жөтел, елтігу, өкпе функциясының бұзылуы), *Pneumocystis jirovecii* әсерінен туындаған пневмония

*Белгісіз:* өкпенің жедел ісінуі, өкпеден альвеолярлық қан кету (ревматологиялық және онымен байланысты көрсетілімдерде қолданылатын метотрексат үшін мәлімделді).

*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:* гематомезис

*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, сарысуда альбумин деңгейлерінің төмендеуі, бауырдың майлы инфильтрациясы

*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 тіндері тарапынан бұзылулар*

*Жиі емес:* артралгия, миалгия, остеопороз

*Сирек:* күйзелістен болатын сынулар

*Белгісіз:* орган жілік басының асептикалық некрозы, жақсүйектің остеонекрозы (лимфолиферативтік 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 ОЖЖ 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 (өрмекшінің өрмегіңдей қабықтың қабынуы);
- парпарез/параплегия (жұлынның бір немесе бірнеше жүйке түбіршектерінің зақымдануымен астасқан) сияқты симптомдармен сипатталатын баяу өрбитін 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.

ОЖЖ перивентрикулярлық лимфомасы бар, метотрексатты инtrateкальді түрде қабылдаған пациенттерде церебральді жарық туралы мәлімдемелер бар.

*Бұлшықет ішіне енгізуден кейінгі жағымсыз реакциялар*

Метотрексатты **бұлшықет ішіне енгізуден кейін инъекция жасалған жерде жергілікті реакциялар** (күйдіру сезімі) немесе зақымдану (стерильді абсцестер, май тіндерінің жоғалуы) туындауы мүмкін.

#### **Күдікті жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеме**

ДП «пайда-қауі» арақатынасына үздіксіз мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркегеннен кейінгі күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыру маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакцияларды хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы мәлімдеп отыруға кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

#### **4.9. Артық дозалануы**

*Симптомдары:* вена ішіне, бұлшықет ішіне және инtrateкальді түрде енгізгенде артық дозалану туралы мәлімделсе де, метотрексаттың артық дозалануы көбіне ішке қабылдаған кезде жиі жүреді. Ішке қабылдаған кездегі артық дозалану апта

сайынғының орнына байқамай күн сайын қолданумен жиі байланысты (бір реттік немесе бөлек жеке дозалар).

Ішке қабылдаған немесе вена ішіне енгізген кезде артық дозалану симптомдары көбіне гемопозддік жүйені және асқазан-ішек жолын қозғайды. Мысалы, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі, мукозит, стоматит, ауыз қуысының ойық жарасы, жүректің айнуы, құсу, асқазан-ішек жолының жара болуы және асқазан-ішектік қан кетулер байқалды. Кейбір жағдайларда қандай да болсын симптомдар туралы мәлімделген жоқ. Артық дозаланудан кейін өліммен аяқталатын жағдайлар туралы мәлімдемелер алынды. Мұндай жағдайларда сепсис немесе сепсистік шок, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі және апластикалық анемия сияқты құбылыстар туралы мәлімделді.

Инtrateкальді түрде артық дозалану симптомдары, негізінен, ОЖЖ тарапынан симптомдар, соның ішінде бас ауыру, жүректің айнуы және құсу, ұстамалар немесе құрысулар және жедел уытты энцефалопатия болып табылады. Кейбір жағдайларда қандай да болсын симптомдар туралы мәлімделген жоқ. Артық дозаланудан кейін өліммен аяқталатын жағдайлар туралы мәлімдемелер алынды. Мұндай жағдайларда сондай-ақ бассүйекшілік қысымның жоғарылауымен байланысты мидың сыналануы, және жедел уытты энцефалопатия туралы мәлімделді.

*Емі:* кальций фолинатының антидоты метотрексаттың уытты әсерлеріне профилактика жүргізу және емдеу үшін көрсетілген.

*а) профилактикасы:*

Дене бетінің 100 мг/м<sup>2</sup> ауданына тең немесе одан асып кететін метотрексат дозалары кальций фолинатын қолданумен қоса жүруі тиіс. Препараттың дозасын, енгізу тәсілін және бірізділігін анықтау үшін стандартты емдеу протоколдарымен танысып шығу керек.

*б) Емі:*

Кальций фолинатын дозалау сызбасы метотрексаттың енгізілген дозасына және қан сарысуындағы метотрексат концентрациясына байланысты өзгеріп отырады. Емдеудің қолданыстағы жарияланған протоколдарына қарау керек.

Метотрексатты енгізу және кальций фолинатын қолдануды бастау арасындағы уақытша аралықтың артуына қарай, соңғысының уыттылыққа қарсы әсер етуіне қатысты тиімділігі төмендейді. Оңтайлы дозаны және кальций фолинатымен емдеу ұзақтығын анықтау үшін қан сарысуында метотрексат концентрациясына мониторинг жүргізуді жүзеге асыру керек.

Метотрексатпен елеулі артық дозалану жағдайларында бүйрек өзекшелерінде метотрексаттың және/немесе оның метаболиттерінің преципитациясын болдырмау үшін гидратация және сілтілік диурез қажет етілуі мүмкін.

Егер уыттану бүйрек функциясының жеткіліксіздігі себебінен шығарылуының кідіруі (сарысудағы метотрексат концентрациясы!) салдарынан болып табылса, гемодиализ немесе гемоперфузия қажет болуы мүмкін. Гемодиализ де, перитонеальді диализ де метотрексаттың шығарылуын жақсартпайтынын көрсетті. Жоғары ағынды диализаторды пайдаланып, жедел, үзік-үзік гемодиализді қолданып, метотрексатты тиімді шығару туралы мәлімделді.

Кездейсоқ intrateкальді артық дозалану мыналар: **жоғары дозалы жүйелік - intrateкальді емес** - кальций фолинатын енгізу, сілтілік диурез, ЖМС тез дренаж

және вентрикулярлы-люмбарлы перфузия сияқты қарқынды жүйелік демеуді қажет етуі мүмкін.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

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

АТХ коды L01BA01

Метотрексат ісіктерге қарсы антиметаболизмдік зат болып тұрады, ол дигидрофолатредуктазаның ықпал етуі есебінен фолаттың метаболизмін тежейді, осылайша, атап айтқанда, ДНК синтезі үшін маңызды кофакторлар болып табылатын редукцияланған фолаттық пулдарды азайтады. Бұдан басқа, дәрілік заттың иммуносупрессиялық және қабынуға қарсы әсерлері бар.

### **5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңуі*

Метотрексат вена ішіне, бұлшықет ішіне немесе интратекальді енгізуден кейін толық жүйелік қолжетімділігімен сипатталады. Вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізуден кейін 0.5 - 2 сағат ішінде қан сарысуында ең жоғары концентрацияларға жетеді. Метотрексаттың әдеттегі 25 - 100 мг/м<sup>2</sup> дозалары қан плазмасында ең жоғары 1 – 10x10<sup>-6</sup> М концентрацияларға әкеледі. 1500 мг/м<sup>2</sup> және одан көбірек дозалары енгізілетін инфузияның жоғары дозалы сызбалары ең жоғары 1 – 10x10<sup>-4</sup> М концентрацияларға әкеледі.

*Таралуы*

Дәрілік зат жасуша мембраналарын арқылы белсенді түрде өтеді және полиглутаматты конъюгаттар түрінде байланысады. Организм тіндерінде кеңінен, бүйректе, өт қалтасында, көкбауырда, бауырда, теріде, тоқ және жіңішке ішекте өте жоғары концентрациялармен таралады. Организмде, әсіресе бауырда бірнеше ай бойы кідіруі мүмкін. Дәрілік зат асцит сұйықтығына және жалқықтарға өтетін болғандықтан, осы кеңістік қордың рөлінде қызмет етуі мүмкін. Вена ішіне енгізуден кейін бастапқы таралу көлемі шамамен 0.18 л/кг (дене салмағының 18%-ы), ал таралу көлемі тепе-тең жағдайда шамамен 0.4-тен 0.8 л/кг дейінді құрайды, бұл дене салмағының 40 - 80%-на сәйкес келеді. Айқын нейролейкозы бар пациенттерде жұлын-ми сұйықтығы концентрациясының (ЖМС) қан плазмасының концентрациясына қатынасы шамамен 10 есеге артты. Жасқа байланысты есептелген дозаларды интратекальді енгізуден кейін ликворда ең жоғары 100 мкмоль/л концентрация байқалды.

*Метаболизмі*

Дәрілік зат полиглутаматты формаға дейін бауырлық және жасушаішілік метаболизмге ұшырайды, олар гидролаза ферменттері арқылы метотрексатқа қайта айналады. Осы белсенді метаболиттердің аздаған мөлшері 7-гидроксиметотрексатқа айналуы мүмкін. Осы метаболиттердің жиналуы жоғары дозаларды енгізуден кейін елеулі болуы мүмкін. Сарысудағы метотрексат клиренсі үш фазалы ретінде сипатталған, терминальді жартылай шығарылу кезеңі ревматоидтық артритті, псориазды емдеу үшін метотрексат қабылдап жүрген пациенттер, немесе метотрексаттың төмен дозаларымен ісікке қарсы ем тағайындалған пациенттер үшін 3 - 10 сағат шегінде болады. Метотрексаттың

жоғары дозаларын қабылдап жүрген пациенттерде жартылай шығарылу кезеңі 8-ден 15 сағатқа дейінді құрайды.

Метотрексат қабылдаған (ДБА шаққанда 6.3 - 30 мг/м<sup>2</sup>) ЖЛЛ бар балаларда жартылай шығарылуының соңғы кезеңі 0.7-ден 5.8 сағатқа дейінді құрады.

#### *Шығарылуы*

Дәрілік зат ең алдымен шумақтық сүзілу және белсенді өзекшелік секреция арқылы несеппен бірге шығарылады. Вена ішіне енгізуден кейін 80 - 90%-ға жуығы 24 сағат ішінде өзгермеген белсенді зат түрінде несеппен бірге шығарылады. Өтпен бірге шығарылуы шамамен 10%-ға дейін шектелген және аздаған мөлшері (10%-ға дейін) нәжістен табылуы мүмкін (энтерогепатизациялық циркуляция). Метотрексат клиренсінің деңгейі ауқымды шекте өзгеріп отырады, әдетте өте жоғары дозаларда төмендейді және енгізу жолына байланысты. Бүйректің қалыпты функциясы жағдайларында дәрілік заттың клиренсі 103 мл/мин/м<sup>2</sup> құрайды.

Баяу клиренс метотрексаттың уыттылығына негізгі себептердің бірі болып табылады. Бүйрек функциясы бұзылған, плевралық жалқықтары немесе басқа да интерстициальді компартменттері (мысады, асциті) бар пациенттерде бөлініп шығуы бұзылады және жинақталуы тезірек жүреді.

Дәрілік заттың 50%-ға жуығы қан сарысуының ақуыздарымен байланысады, зертханалық зерттеулер дәрілік зат плазманың альбуминімен, сульфонамидтерді, салицилаттарды, тетрациклиндерді, хлорамфениколды және фенитоинды қоса, әртүрлі қосылыстармен байланысынан ығыстырылуы мүмкін екендігін көрсетеді.

Метотрексат плаценталық бөгет арқылы өтеді және емшек сүтіне түседі. Дәрілік зат төмен дозаларды парентеральді түрде енгізуден кейін жұлын-ми сұйықтығының (ЖМС) концентрацияларына жетпейді. ЖМС-те жоғары концентрацияларға интратекальді енгізуден кейін жетуі мүмкін. Шамадан тыс жоғары дозаларды (15000-ден 30000 мг/м<sup>2</sup> дейін) енгізуден соң ЖМС-те, интратекальді түрде енгізуден кейінгі ЖМС-тегі концентрацияларға сәйкес келетін, концентрацияларына жетуі мүмкін. Интратекальді түрде енгізуден кейін жүйелік қан ағысына оның едәуір өткені білінеді. Интратекальді түрде енгізу ЖМС-тен босап шығуы баяу болғандықтан, метотрексаттың организмнен баяу шығарылуымен байланысты болады (терминальді жартылай шығарылу кезеңі 52 - 78 сағат).

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Тератогендік әсерлер жануарлардың төрт түрінде (егеуқұйрықтарда, тышқандарда, үй қояндарында, мысықтарда) байқалды. Макака-резусте, адамдағы даму ақауларлармен салыстырғанда, даму ақаулары тіркелген жоқ.

Метотрексат гендердің және хромосомаларының *in vitro* да, сонымен қатар *in vivo* да мутацияларын индукциялайды. Адамда сондай-ақ мутагендік әсері бар деп жорамалданады.

Егеуқұйрықтарға, тышқандарға және атжалмандарға жүргізілген ұзақ мерзімдік зерттеулер метотрексаттың ісік түзу потенциалының белгілерін көрсеткен жоқ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізімі**

Натрий хлориді, натрий гидроксиді, инъекцияға арналған су

## **6.2. Үйлесімсіздік**

Метотрексаттың араластыруға болмайтын келесі әсер ететін заттармен үйлесімсіздігі туралы деректеріне қолжетімді: хлорпромазин гидрохлориді, цитарабин, дроперидол, фторурацил, флударабин, натрий гепарині, идарубицин, метоклопрамид гидрохлориді, преднизолон, натрий фосфаты, прометагин және ранитидин гидрохлориді. Дәрілік зат күшті тотықтырғыштармен және күшті қышқылдармен үйлеспейді.

Үйлесімділігіне зерттеулер жоқ болғандықтан, осы дәрілік затты басқа препараттармен араластырмау керек.

## **6.3. Сақтау мерзімі**

2 жыл

Сұйылтылған инфузиялық ерітіндіні дереу пайдалану қажет. Егер сұйылтылған ерітінді дереу пайдаланылмаса, сақтау мерзімі 2-8<sup>0</sup>С температурада 24 сағаттан аспауы тиіс.

## **6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Жарықтан қорғалған жерде, 25<sup>0</sup>С-ден аспайтын температурада түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

## **6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы**

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

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

1 құты медициналық қолданылуы жөнінде 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 үйретілген қызметкер пайдалануы және енгізуі тиіс; ерітінділерді араластыру қызметкерді және қоршаған ортаны қорғауға арнап, арнайы бөлінген жерлерде (мысалы, қауіпсіз кабинеттерде) жүргізілуі тиіс; қорғаныш киім кию керек (соның ішінде қолғаптар, көзді қорғауға арналған заттар және қажет болғанда маскаларды).

Препарат тек бір рет пайдалануға ғана арналған. Пайдаланылмаған ерітіндінің кез келген мөлшерін бастапқы қолданудан кейін жою керек. Қалдықтарды, ішіндегі заттың таңбасы айқын көрсетілген, оларға арналған ыңғайлы бөлек контейнерлерде жою керек (өйткені пациенттің организміндегі сұйықтықтар және бөлінділерде ісікке қарсы заттардың едәуір мөлшері болуы мүмкін, пациенттің кірлеген төсек жабдықтарын қауіпті қалдықтар сияқты жою ұсынылады. Пайдаланылмаған препаратты немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес жағып жіберу жолымен жойған жөн. Мысалы, сондай-ақ химиялық жою әдістері пайдаланылды (калий перманганаты және



күкірт қышқылы немесе калий перманганатының сулы-сілтілі ерітіндісі немесе натрий гипохлориді жәрдемімен тотықтыру).

Төгілуге байланысты кездейсоқ контаминацияда тиісті процедуралар қарастырылуы тиіс; қызметкерге ісікке қарсы заттардың әсерін тіркеу және бақылау керек.

Егер цитоуытты дәрілік зат теріге тиіп кетсе, ең кемінде, он минут бойы ағын судың мол мөлшерімен дереу жуып-шаю керек. Егер цитоуытты материал көзге шашылса, оларды дереу судың мол мөлшерімен және содан кейін, ең кемінде, он минут бойы натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен шаю керек.

Жүкті қызметкерлердің ісіктерге қарсы заттармен жұмыс жасауына жол бермеу қажет.

## **6.7. Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

+49 4103 8006 411/+49 4103 8006 418

## **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин к-сі 309, кеңсе 55.

Телефон, факс: +7 727 396 20 37, эл. поштасы: info\_kaz@medac.de

## **8. Тіркеу куәлігінің нөмірі**

ҚР-ДЗ-5№024713 (20 мл), ҚР-ДЗ-5№024712 (2 мл)

## **9. АЛҒАШ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ)**

Алғаш тіркелген күні: 04.09.2020

Тіркелгенінің (қайта тіркелгені) соңғы айғақталған күні:

## **10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына ресми <http://www.ndda.kz> сайтында қол жетімді.