

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2021ж. «21» 06  
№ N040060, N040061, N040059, N040058,  
N040057, N040056, N040055, N040054,  
N040052, N040051 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Метожект, инъекцияға арналған ерітінді 50 мг/мл, 7,5 мг/0,15 мл, 10 мг/0,20 мл, 12,5 мг/0,25 мл, 15 мг/0,30 мл, 17,5 мг/0,35 мл, 20 мг/0,40 мл, 22,5 мг/0,45 мл, 25 мг/0,50 мл, 27,5 мг/0,55 мл, 30 мг/0,60 мл

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Метотрексат

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

1 мл препараттың құрамында

*белсенді зат* – 54.84 мг натрий метотрексат түрінде 50 мг метотрексат

*қосымша заттар*: 5% натрий гидроксидінің ерітіндісі, 0.1 М натрий хлориді

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Мөлдір сары-қоңыр ерітінді

Инъекцияға арналған ерітінді

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

- ересек пациенттердегі белсенді ревматоидты артрит
- қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (КҚСП) тиімділігі жеткіліксіз болғанда белсенді түрдегі ауыр ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттердегі полиартрит
- ересектердегі псориаздық артриттің ауыр, емдеуге келмейтін, басқа терапияға (оның ішінде фототерапияға, PUVA, ретиноидтарға) резистентті псориаздың мүгедектікке ұшырататын түрлері
- ересектердегі псориаздық артриттің ауыр түрлері
- монотерапия ретінде немесе тиопулиндерге рефракторлы немесе оларды көтере алмайтын ересек пациенттерде кортикостероидтармен біріктіріп ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейінгі Крон ауруы.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

##### **Дозалау режимі**

##### **Маңызды ескерту!**

SPC (KZ Kazakh) Metoject 50 mg/ml solution for injection\_Pen

National version: 21.06.2021

Ревматоидты артритті, ювенильді идиопатиялық артритті, псориазды және псориаздық артритті, сондай-ақ Крон ауруын емдеуде Метожект (метотрексат) аптасына бір рет қана пайдалану керек. Метожект (метотрексат) қолдану кезіндегі дозалаудағы қателер өліммен қоса, елеулі жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін.  
Өтініш, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты мұқият оқып шығыңыз.

Методжект шприц-қаламын дәрілік заттың әртүрлі сипаттамаларымен және оның әсер ету механизмімен жақсы таныс дәрігерлер ғана тағайындай алады. Пациенттерді инъекция жасаудың дұрыс техникасына үйрету керек. Методжект шприц-қаламының көмегімен алғашқы инъекция дәрігердің тікелей бақылауымен орындалуы тиіс. Методжект препараты **аптасына бір рет** енгізіледі.

Пациенттерге **аптасына бір рет қана** енгізілетін Методжект препаратын қолданудың ерекше режимі жөнінде айқын ақпарат беру керек. Инъекцияны орындау үшін аптаның белгіленген лайықты бір күнін анықтау ұсынылады.

Метотрексаттың шығарылуы таралу кеңістігі үшінші (асцит, плевралық жалқық) пациенттерде төмендейді. Мұндай пациенттерге уыттылық мәніне ерекше мұқият бақылау және дозаны төмендету немесе кейбір жағдайларда метотрексатты қабылдауды тоқтату талап етіледі (5.2 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

#### *Дозалау*

##### *Ревматоидты артриті бар ересек пациенттер*

Ұсынылатын бастапқы доза тері астына **аптасына бір рет 7,5 мг** құрайды. Аурудың жеке белсенділігіне және Методжектің пациентке жағымдылығына қарай, бастапқы дозаны біртіндеп аптасына 2,5 мг арттыруға болады. Апталық дозасы, тұтас алғанда, 25 мг-ден аспауы тиіс. Аптасына 20 мг-ден асып кететін дозалары уыттылықты едәуір арттыруы, оның ішінде, сүйек кемігінің супрессиясын тудыруы мүмкін. Емге жауапты, шамамен, 4-8 аптадан кейін күтуге болады. Қалаған емдік әсерге жеткеннен кейін демеуші доза мүмкін деген ең төмен тиімді демеуші дозаға дейін бірте-бірте азайтылуы тиіс.

##### *Балалық және жасөспірімдік кезең*

##### *Ювенильді идиопатиялық артриттің полиартритті түріне шалдыққан 16 жасқа дейінгі балалар*

Ұсынылатын доза **аптасына бір рет** дене беткейі ауданына (д.б.а.) 10-15 мг/м<sup>2</sup> құрайды. Емге төзімділік жағдайында апталық дозаны **аптасына бір рет 20 мг/м<sup>2</sup>** дене беткейі ауданына дейін арттыруға болады. Алайда дозаны арттырған кезде неғұрлым жиі мониторинг жүргізу қажет.

Балаларда және жасөспірімдерде вена ішіне қолдану жөніндегі қол жетімді деректердің шектеулі екеніне орай, препаратты тері астына және бұлшықет ішіне қолдану керек.

ЮИА пациенттер балалар мен жасөспірімдерді емдеу саласына маманданған ревматологтың ұдайы бақылауында болуы тиіс.

*3 жасдан кіші балаларда, осы жас тобындағы препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректер жеткіліксіз болғандықтан, қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімді қараңыз).*

##### *Псориаздың ауыр түрлерімен және псориаздық артритпен ауыратын пациенттер*

Ұсынылған 5 - 10 мг тест-дозаны идиосинкрязиялық жағымсыз реакцияларды анықтау мақсатымен ем басталғанға дейін бір апта бұрын енгізу керек. Ұсынылатын бастапқы доза тері астына **аптасына бір рет 7,5 мг** метотрексатты құрайды. Дозаны бірте-бірте арттыру керек, бірақ метотрексаттың апталық дозасы, тұтас алғанда, 25 мг аспауы тиіс. 20 мг асатын апталық доза уыттылықты едәуір арттыруы, оның ішінде, сүйек кемігінің

SPC (KZ Kazakh) Metoject 50 mg/ml solution for injection\_Pen

National version: 21.06.2021

супрессиясын тудыруы мүмкін. Емге жауапты, шамамен, 2-6 аптадан кейін күтуге болады. Қалаған емдік әсерге жеткеннен кейін метотрексаттың демеуші дозасы мүмкін деген ең төмен тиімді демеуші дозаға дейін бірте-бірте азайтылуы тиіс.

#### *Ең жоғары апталық доза*

Доза, қажет болған жағдайда, ұлғайтылуы мүмкін, бірақ тұтас алғанда, ұсынылған ең жоғары 25 мг апталық дозадан аспауы тиіс. Кейбір айрықша жағдайларда жоғарырақ доза клиникалық тұрғыда ақталуы мүмкін, бірақ ол уыттылықтың едәуір артатынына байланысты метотрексаттың 30 мг ең жоғары апталық дозасынан аспауы тиіс.

*Крон ауруы бар пациенттерге арналған дозалау.*

• Индукциялық терапия: тері астына аптасына 25 мг.

Емге жауапты шамамен 8–12 аптадан соң күтуге болады.

• Демеуші ем: тері астына аптасына 15 мг.

Педиатриялық популяцияда осы популяцияда Крон ауруын емдеуге Методжект ұсыну үшін жеткілікті жауап жоқ.

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

##### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Методжект шприц-қаламын бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Дозаны төмендегідей түзету керек:

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Доза
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Методжект қолдануға болмайды

##### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Метотрексатты қазіргі уақыттағы немесе анамнезіндегі, әсіресе алкоголь тұтынуға байланысты бауырдың айқын аурулары бар пациенттерде ерекше сақтықпен пайдалану керек. Егер билирубин деңгейі >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) болса, метотрексатты қолдануға болмайды.

Қарсы көрсетілімдердің толық тізімі 4.3 бөлімнен қараңыз.

##### *Егде пациенттер*

Жас ұлғайған сайын бауыр мен бүйрек функциясының төмендеуіне, сондай-ақ фолаттар қорының төмендеуіне байланысты, егде жастағы пациенттерде дозаны төмендетуді қарастыру керек.

##### *Интерстициальді кеңістікте сұйықтықтың жинақталуы бар (асцит, плевралық жалқық) пациенттер*

Метотрексаттың жартылай шығарылу кезеңі қалыпты жағдаймен салыстырғанда 4 есеге дейін ұзаруы мүмкін болғандықтан, организмде сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар пациенттер дозаны азайтуды, ал кейбір жағдайларда, препаратты тоқтатуды қажет етеді (5.2 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

#### **Қолдану тәсілі**

Бір шприц-қалам тек бір-ақ рет қолдануға арналған.

Методжект<sup>®</sup>, шприц-қаламға алдын ала толтырылған тері астына енгізуге арналған ерітіндіні тек қана **тері астына енгізуге болады**.

Емдеудің жалпы ұзақтығын емдеуші дәрігер анықтайды.

Шприц-қаламның ішіндегінің барлығы пайдаланылуы тиіс, осыған назар аударуды өтінеміз.

##### *Ескертпе*

Метотрексатты ішке қабылдаудан тері астына енгізуге көшкен кезде әртүрлі енгізу жолдарындағы метотрексат биожетімділігінің айырмашылықтарына байланысты

SPC (KZ Kazakh) Metoject 50 mg/ml solution for injection\_Pen

National version: 21.06.2021

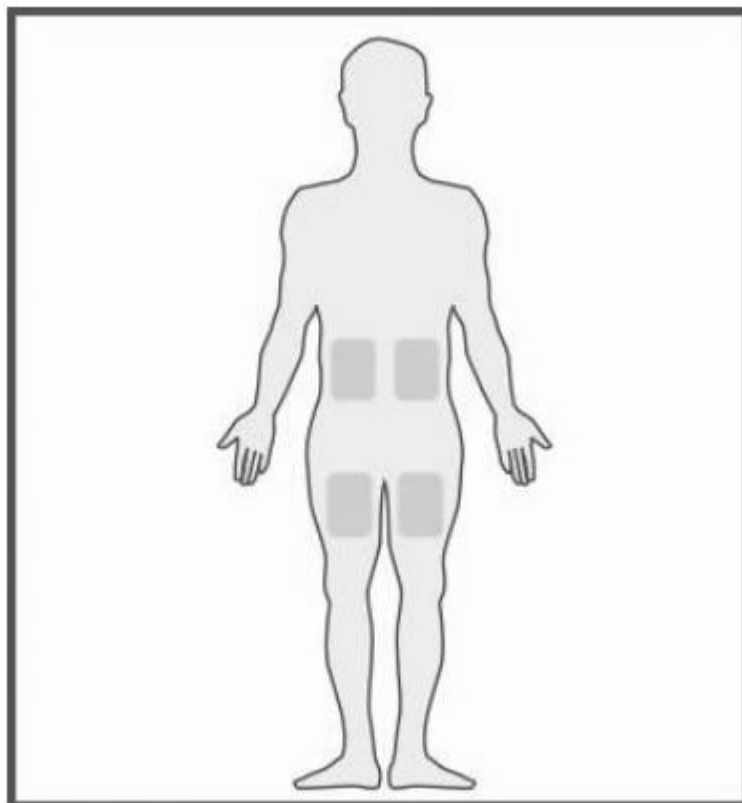
дозаны азайту қажет болуы мүмкін.

Препаратты тағайындаған кезде фольй қышқылы препараттарын қолданыстағы емдеу стандарттарына сәйкес бір мезгілде тағайындау мәселесін қарастыру керек.

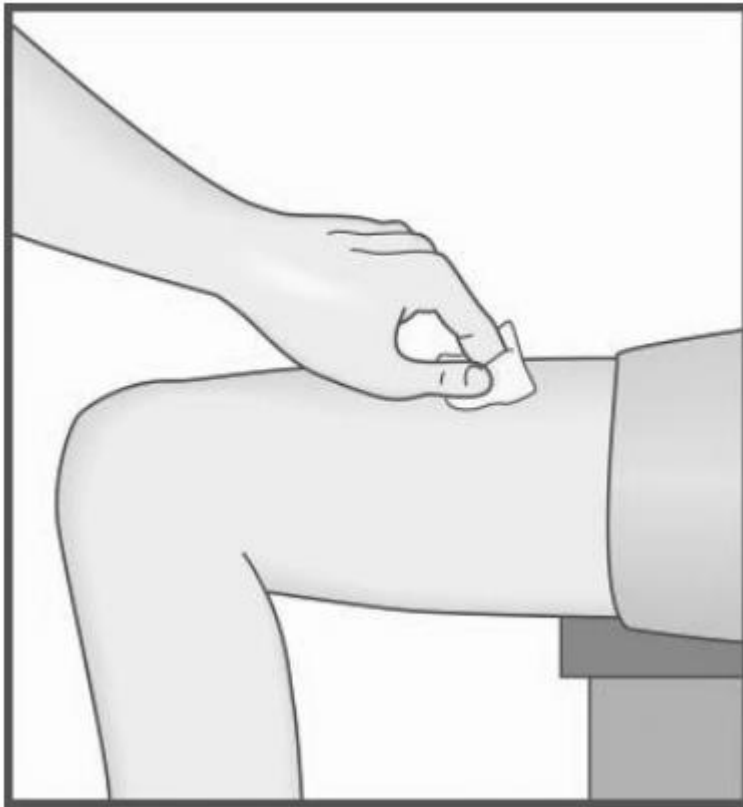
### **Тері астына енгізу үшін нұсқаулық**

Инъекцияға неғұрлым қолайлы аймақтарға жатады:

- санның жоғарғы бөлігі
- іш, кіндіктің айналасын қоспағанда.



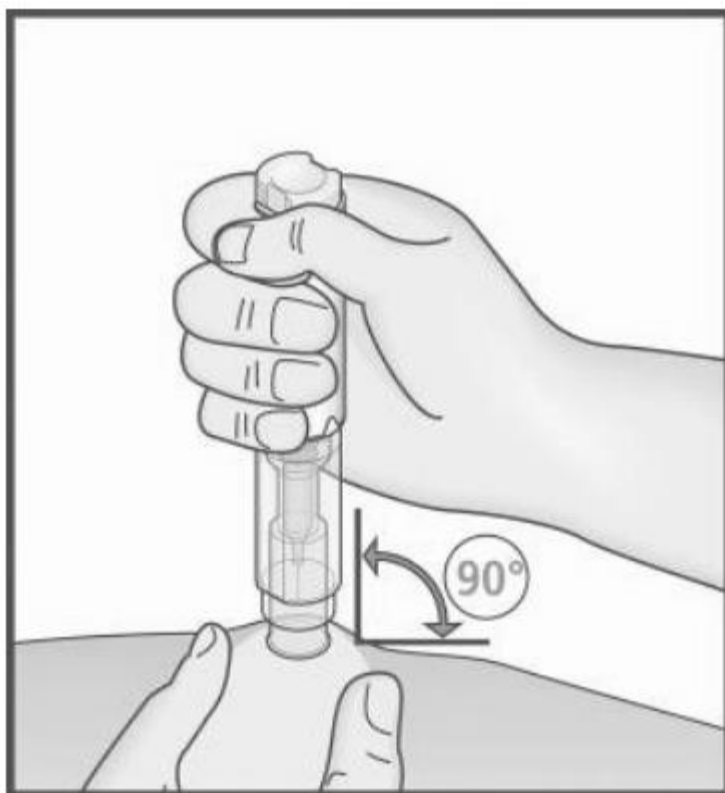
1. Таңдап алынған инъекция орнының айналасын тазалаңыз (мысалы сабынмен немесе сумен)



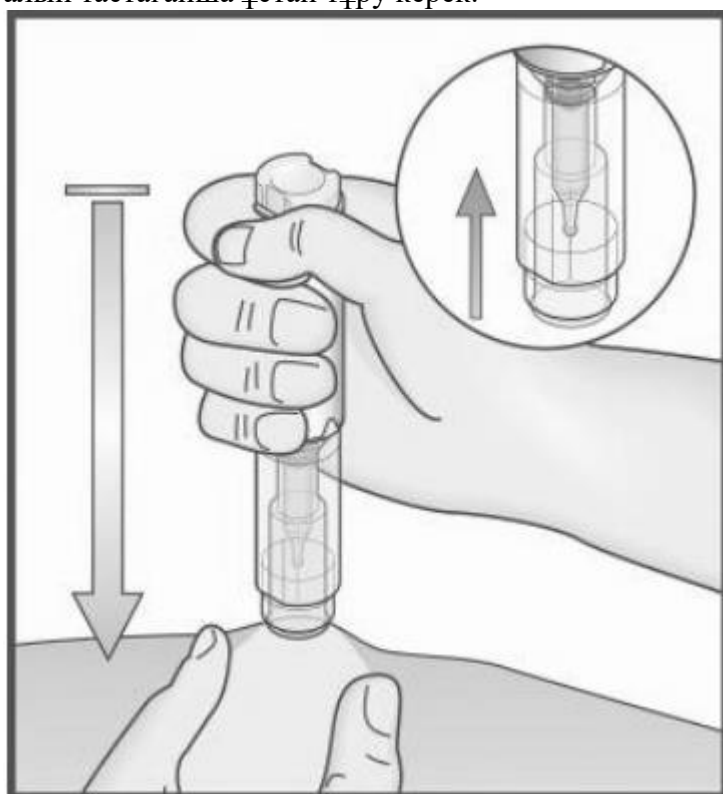
2. Иненің қалпақшасын алыңыз.



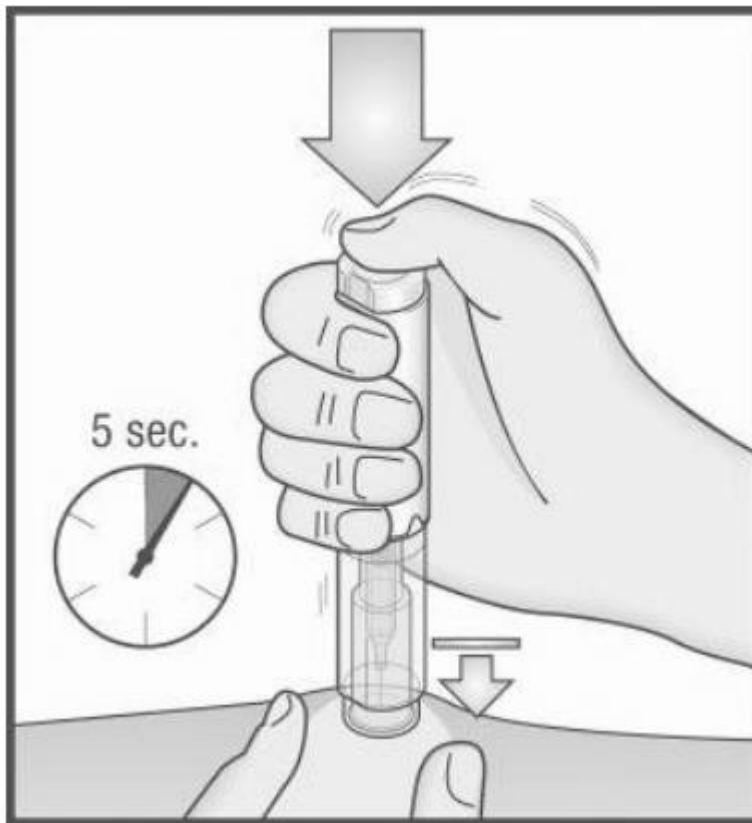
3. Инъекция орнындағы аймақты абайлап жиырып, терінің қатпарынан ұстаңыз.



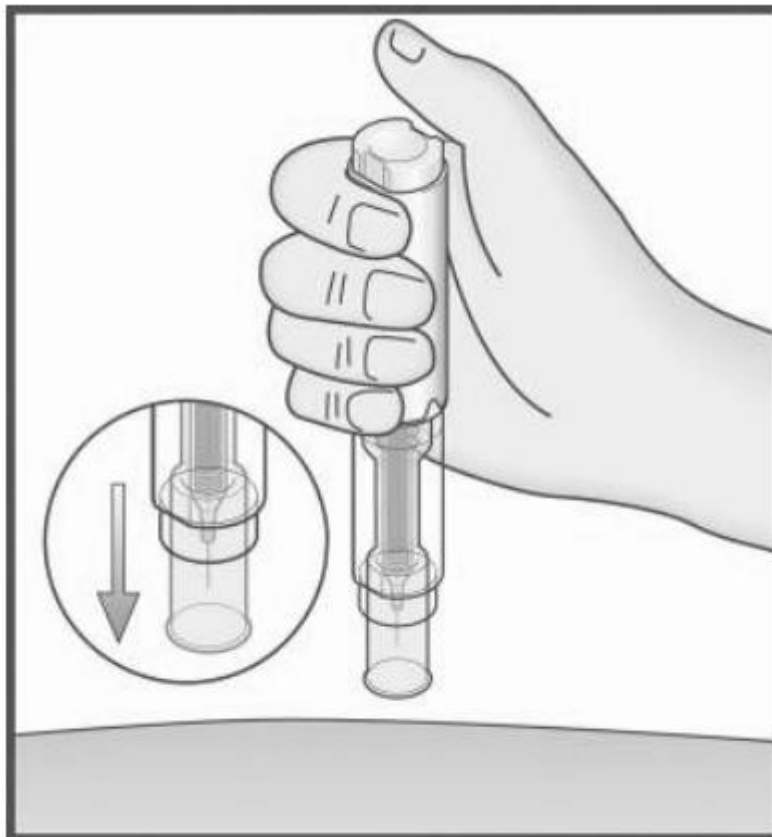
4. Тері қатпарын Методжект шприц-қаламымен инъекциядан кейін инені теріден алып тастағанша ұстап тұру керек.



5. Түймені ажырату үшін, Методжект шприц-қаламын тері қатпарына  $90^\circ$  бұрыш жасай тығыздап басу керек. Содан кейін түймені басыңыз (сырт еткен дыбыс инъекцияның басталғанын білдіреді).
6. Препарат толық енгенге дейін Методжект шприц-қаламын теріге басып тұрыңыз. Бұл 5 секундтай уақыт алады.



7. 90° бұрыш бойынша Методжект шприц-қаламын теріден алып тастаңыз.
8. Қорғаныш экраны автоматты түрде иненің үстіндегі орынға ауысады, содан кейін жабылып қалады.



### 4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімде тізілген қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының ауыр бұзылулары (4.2 бөлімді қараңыз)
- алкогольді шамадан тыс тұтыну
- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз), 4.2 немесе 4.4 бөлімді қараңыз
- сүйек кемігінің гипоплазиясы, лейкопения, тромбоцитопения немесе айқын анемия сияқты анамнездегі қан өндіру жүйесінің бұзылуы
- туберкулез сияқты ауыр, жедел немесе созылмалы инфекциялар, АИТВ немесе басқа да иммун тапшылық синдромы
- ауыз қуысының ойық жаралары және асқазан мен он екі елі ішектің белсенді фазадағы ойық жаралы ауыруы
- жүктілік және емшек емізу кезеңі (4.6 бөлімді қараңыз)
- тірі вакциналармен вакцинацияның қатар жүруі
- 3 жасқа дейінгі балалар

### 4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Пациенттерді препаратты күн сайын емес, **аптасына бір рет** енгізу қажеттігі жөнінде анық хабардар ету қажет. Емдеу курсынан өтуші пациенттерді, ықтимал уытты әсерлердің немесе жағымсыз реакциялардың белгілерін аз ғана кідіріспен мезгілінде анықтау және бағалау үшін тиісті дәрежеде бақылау керек. Сондықтан метотрексатпен емдеуді антиметаболиттермен ем қолдануда білімі мен тәжірибесі бар дәрігерлердің басшылығымен ғана бастау және жүргізу керек. Ауыр, немесе тіпті фатальді уытты реакциялар дамуы мүмкін болғандықтан, дәрігер пациенттерге ықтимал қауіптер және ұсынылатын сақтық шаралары туралы толық ақпарат беруі тиіс.

*Ұсынылатын тексерістер және қауіпсіздік шаралары*

*Емдеу болмаған кезеңнен кейін метотрексатпен емдеуді бастау немесе жаңғырту алдында*

Лейкоцитарлық формуланы және тромбоциттер санын есептей отырып толық түрдегі жалпы қан талдауын жасау; бауыр ферменттері белсенділігін, билирубин, сарысулық альбумин концентрациясын анықтау, кеуде қуысына рентгенограмма және бүйрек функциясын зерттеу орындалуы тиіс. Клиникалық көрсеткіштер болса, туберкулез және гепатиттің жоқ екенін анықтау.

*Емдеу кезінде (емдеудің алғашқы алты айында айына бір реттен сиретпей, әрі қарай 3 ай сайын)*

Дозасын арттырғанда пациенттерге мониторинг жиілігін арттыруды қарастыру қажет.

1. Ауыз қуысы мен жұтқыншақтың шырышты қабықтарының өзгеруін анықтау үшін тексеру.
2. Лейкоцитарлық формуланы және тромбоциттер санын есептей отырып толық түрдегі жалпы қан талдауы. Метотрексат туындататын гемопоэз бәсеңдеуі кенеттен, және қауіпсіз деген дозалар аясында да орын алуы мүмкін. Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны едәуір азайған жағдайда дәрілік затты қолдануды дереу тоқтатып, талапқа сай демеуші ем жүргізу қажет. Пациенттерге инфекцияларды білдіретін кез келген белгілер мен симптомдар туралы хабарлауға кеңес берілуі керек. Қан өндіруді бәсеңдететін препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қабылдайтын пациенттерге қанның формалық элементтерінің және тромбоциттердің санын бақылайтын мұқият мониторинг қажет.
3. Бауыр функциясын зерттеу: бауырға уытты ықпал ету мүмкіндігін анықтауға ерекше көңіл бөлу қажет. Бауыр функциясын немесе бауыр биопсиясын зерттеу



кезінде, емдеуді бастағанға дейінгі емдеу үдерісінде дамыған ауытқулар анықталған жағдайда емдеуді бастамау керек немесе тоқтату керек. Мұндай бұзылыстар әдетте 2 аптаның ішінде жойылады, содан кейін емдеуші дәрігердің шешімімен емдеуді жаңғыртуға болады. Ревматологиялық аурулары бар пациенттерде бауырға уыттылықты бақылау үшін бауыр биопсиясын жүргізудің айқын қажеттілігі жоқ. Псориазы бар пациенттерде емдеуді бастар алдында және емдеу кезінде бауыр биопсиясын жүргізу мәселесі даулы күйінде қалуда. Сериялы биохимиялық қан талдауының немесе III типті коллаген пропептидінің көмегімен гепатоуыттылықты барынша дәл анықтау мүмкіндігін анықтау үшін әрі қарай зерттеулер жүргізу қажет. Қауіп факторлары жоқ пациенттер мен анамнезінде алкогольді шамадан тыс тұтыну, бауыр ферменттері деңгейінің тұрақты артуы, анамнездегі бауыр аурулары, отбасы анамнезіндегі тұқым қуалайтын бауыр аурулары, қант диабеті, семіздік, гепатоуытты препараттарды және химиялық заттарды анамнезінде көбірек қолдан және метотрексатпен ұзақ емдеу немесе препараттың 1,5 г және одан көп жинақтаушы дозасы сияқты қауіп факторлары бар пациенттер арасында саралау жасай отырып, әр жағдайда жекелей баға беру керек.

Қан сарысуында бауыр ферменттерін бақылау: 13-20% пациентте трансаминазалар белсенділігінің қалыптың жоғары шегінен 2-3 есе транзиторлы асып кетуі хабарланған. Бауыр ферменттерінің деңгейі тұрақты жоғарылаған жағдайда дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату мәселесі қаралуы керек.

Пациенттерді емдеу кезінде метотрексаттың бауырға әлеуетті уытты әсер етуіне орай, *анық қажет болатын жағдайларды қоспағанда*, басқа гепатоуытты препараттарды бір мезгілде қолданудан тартыну керек; сонымен қатар алкоголь тұтынудан аулақ болу немесе оны елеулі түрде қысқартқан жөн. Басқа гепатоуытты дәрілік препараттарды немесе қан өндіруді бәсеңдететін препараттарды (мысалы, лефлуномид) қабылдайтын пациенттерде бауыр ферменттерінің белсенділігіне мұқият мониторинг қажет (4.5 бөлімді қараңыз). Гематологиялық уыттылығы бар дәрілік заттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қолданылғанда да осыны ескеру қажет.

4. Бүйрек функциясын функционалдық тестілердің және несеп талдауының көмегімен бақылау керек (4.2 және 4.3 бөлімді қараңыз). Метотрексат негізінен бүйрекпен шығарылатындықтан, бүйрек функциясы бұзылған жағдайда қан плазмасындағы метотрексат концентрациясының жоғарылауын күткен жөн, бұл ауыр қолайсыз әсерлерге әкелуі мүмкін.

Бүйрек функциясы төмендеуі мүмкін жағдайларда (мысалы, егде жастағы пациенттерде) мониторингті жиірек өткізген жөн. Бұл, атап айтқанда, метотрексат шығарылуына ықпал ететін, бүйректің зақымдалуын тудыратын препараттарды (мысалы, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар), сондай-ақ қан өндіру жүйесін бұзуға қабілетті препараттарды бір мезгілде қолдану жағдайларына қатысты.

Дегидратация да метотрексат уыттылығын күшейтуі мүмкін.

5. Тыныс алу жүйесін бағалау: Өкпе функциясының бұзылу симптомдарына ерекше көңіл бөлу керек, қажет болғанда өкпе функциясына тиісті тестілер өткізілуі тиіс. Өкпенің зақымдануы шұғыл диагностиканы және метотрексаттың тоқтатылуын талап етеді. Метотрексатпен ем кезінде пайда болатын өкпенің зақымдану симптомдары (әсіресе, өнімсіз құрғақ жөтел) немесе спецификалық емес пневмонит зақымданудың әлеуетті қауіптілігін айғақтай алады әрі емдеуді тоқтатуды және тиянақты тексеруді талап етеді. Көбінесе эозинофилиямен қатар жүретін жедел немесе созылмалы интерстициальді пневмониттің дамуы мүмкін, және өліммен аяқталған жағдайлар сипатталған. Клиникалық симптомдары алуан

түрлі екеніне қарамастан, метотрексат индукциялайтын өкпе зақымдануының типтік белгілеріне қызба, жөтел, еңтігу, гипоксемия және кеуде қуысы рентгенограммасында инфильтраттардың болуы жатады; инфекцияның бар-жоғын анықтау қажет. Мұндай зақымдану кез келген дозаларда туындауы мүмкін.

Бұдан бөлек, ревматологиялық және соған байланысты көрсетілімдерде метотрексат қолданғанда өкпенің альвеолярлық қан кетулері туралы мәлімделген. Бұл құбылыс сондай-ақ васкулитпен және басқа да қатарлас аурулармен байланысты болуы мүмкін. Өкпенің альвеолярлық қан кетулеріне күдік болғанда диагнозды растау үшін шұғыл зерттеу жүргізу керек.

6. Метотрексат иммундық жүйеге ықпал ету есебінен вакцинацияға жауаптың болмауына және иммунологиялық тестілер нәтижелеріне әсер етуге қабілетті. Созылмалы белсенді емес инфекциялық аурулар (мысалы, Herpes zoster, туберкулез, В немесе С гепатиті) бар кезде де аурудың өршуі мүмкін болғандықтан ерекше сақтық талап етіледі. Метотрексатпен ем кезеңінде тірі вакциналармен вакцинация жүргізу керек.

Метотрексаттың төмен дозаларын қолданған кезде пациенттерде қатерлі лимфомалар туындауы мүмкін; мұндай жағдайларда емдеу тоқтатылуы керек. Лимфоманың өздігінен регрессиясы белгілері болмағанда цитоуытты ем жүргізу қажет.

Триметоприм/сульфаметоксазол сияқты фолий қышқылы антагонистерін бір мезгілде қолдану, сирек жағдайларда, жедел мегалобластты панцитопенияның даму қаупін арттыруы мүмкін.

Метотрексатпен ем барысында сәулеленуден және күнге күйден туындайтын дерматит пайда болу қаупі бар. Псориаз ошақтары УК-сәулелену және метотрексатпен бір мезгілде ем жүргізу кезінде өршуі мүмкін.

Метотрексаттың шығарылуы интерстициальді кеңістікте сұйықтық жиналған (асцит, плевралық жалқық) пациенттерде азаяды. Мұндай пациенттерде уыттылыққа ерекше мұқият мониторинг қажет, және дозаны азайту, кейбір жағдайларда, метотрексатпен емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін. Метотрексатпен емдеу басталар алдында асцит және плевралық жалқық дренаждалуы тиіс (5.2 бөлімді қараңыз).

Диарея және ойық жаралы стоматит уыттылық әсерлерінің даму белгілері болуы мүмкін әрі емдеуді тоқтатуды талап етеді. Олай етпеген жағдайда геморрагиялық энтеритке және өлімге әкеп соғатын ішектің тесілуі орын алуы мүмкін.

Дәрумендік препараттарды немесе құрамында фолий қышқылы, фолий қышқылы немесе олардың туындылары бар басқа препараттарды қолдану метотрексаттың тиімділігін төмендетуі мүмкін.

Псориазды емдегенде метотрексатты қолдану басқа ем түрлеріне талапқа сай жауап болмағанда, биопсияның көмегімен және/немесе дерматолог-дәрігер кеңесінен кейін диагноз белгіленген жағдайда ғана псориаздың ауыр, емдеуге көнбейтін, мүгедектікке ұшырататын түрлерімен шектелуі тиіс.

Метотрексатпен ем алған онкологиялық науқастарда энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия байқалған, оның дамуы онкологиямен байланысты емес көрсетілімдер бойынша метотрексатпен ем кезінде жоққа шығарылуы мүмкін емес.

#### *Фертильділік*

Метотрексат адамдарда ем уақытында және ол аяқталғаннан кейін аздаған уақыт бойына білінетін олигоспермияны, етеккір дисфункциясын және аменореяны туындататыны туралы хабарланған, сондай-ақ сперматогенезге және овогенезге әсер етеді, емдеу кезінде ұрпақ өрбіту функциясын әлсіретуі мүмкін, бұл әсерлер емді тоқтатқаннан кейін қайтымды.

#### *Тератогенділік - Репродуктивті қауіп*

Метотрексат эмбриоуыттылық, түсік болуын және адамдағы шарана дамуының ақауларын туындатады. Демек, ұрпақ өрбіту функциясына, жүктіліктің үзілуіне және дамудың туа біткен ақауларына қатысты болжамды қауіпті бала туатын жастағы әйелдермен талқылау керек. Метотрексатты қолдану алдында жүктіліктің жоқтығын растау керек.

Емнің кезінде, сондай-ақ емдеу барысында, ем аяқталған соң ең кемі алты ай бойына бала туатын жастағы әйелдерге контрацепцияның тиімді әдісін пайдалану керек.

Еркектер контрацепциясы үшін 4.6 бөлімде танысу ұсынылады.

#### *Натрий*

Бұл дәрілік заттың бір дозасында 1 ммоль-ден аз натрий (23 мг) бар, яғни іс жүзінде натрий жоқ.

#### *Балаларда қолдану*

*Препараттың 3 жасқа толмаған балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы мәліметтердің шектеулілігіне байланысты, препаратты аталған жас тобында пайдалану ұсынылмайды (4.2 бөлімді қараңыз).*

### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

#### *Азот оксиді*

Азот оксидін пайдалану метотрексаттың фолат метаболизміне әсерін күшейтеді, бұл ауыр, болжануы қиын миелосупрессия және стоматит сияқты жоғары уыттылығына әкеледі. Алайда бұл әсер кальций фолинатын енгізу жолымен азайтылуы мүмкін, оларды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

#### *Алкоголь, гепатоуытты және гематоуытты дәрілік заттар*

Алкогольді ұдайы тұтыну және гепатоуытты препараттарды метотрексатпен бір мезгілде қолдану метотрексат гепатоуыттылығының көрініс беру қаупін арттырады (4.4 бөлімді қараңыз). Басқа гепатоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қолданып жүрген пациенттерге мұқият бақылау жасау қажет. Бұл гематологиялық уытты препараттарды (мысалы, лефлунамид, азатиоприн, ретиноидтар, сульфасалазин) бір мезгілде қолдану жағдайларына да қатысты. Лефлуномид пен метотрексатты бір мезгілде қолданған кезде панцитопения мен гепатоуыттылық қаупі артады.

Метотрексатпен және ацитретин немесе этретинат сияқты ретиноидтармен біріктіріп емдеу гепатоуыттылықтың даму қаупін арттырады.

#### *Ішке қабылдауға арналған антибиотиктер*

Тетрациклиндер, хлорамфеникол сияқты ішке қабылданатын антибиотиктер және әсер ету ауқымы кең сіңбейтін антибиотиктер ішек микрофлорасын немесе бактериялық метаболизмді бәсеңдету арқылы метотрексаттың энтерогепатикалық айналымына ықпал етуі мүмкін.

#### *Антибиотиктер*

Пенициллиндер, гликопептидтер, сульфаниламидтер, ципрофлоксацин және цефалотин сияқты антибиотиктер, жекелеген жағдайларда, метотрексаттың бүйректік клиренсін азайтуы мүмкін, осылайша, бір мезгілде гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығының дамуы және метотрексаттың қан сарысуындағы концентрациясының артуын туындатуы мүмкін.

#### *Дәрілік заттардың қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы*

Метотрексат қан ақуыздарымен байланысады, және салицилаттар, гипогликемиялық дәрілер, диуретиктер, сульфаниламидтер, дифенилгидантоин, тетрациклиндер, хлорамфеникол сияқты ақуыздармен байланысатын басқа препараттар, сондай-ақ парааминобензой қышқылы және қабынуға қарсы препараттар тобындағы препараттар

оны ығыстырып шығаруы мүмкін, бұл бірге қолдану кезінде уыттылықтың жоғарылауына әкелуі мүмкін.

*Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар, пиразолдар және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар*

Пробенецид, ілмекті диуретиктер сияқты әлсіз органикалық қышқылдар және пиразолон қатарының препараттары (фенилбутазон) метотрексат шығарылуын төмендетуі мүмкін және оның қан сарысуындағы концентрациясының артуына әкелуі мүмкін, бұл гематологиялық уыттылығын арттырады. Метотрексаттың төмен дозасын және қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттарды немесе салицилаттарды біріктіріп қолданған кезде де уыттылығының артуы мүмкін.

*Сүйек кемігі тарапынан жағымсыз реакциялар тудыратын дәрілік заттар*

Сүйек кемігі тарапынан жағымсыз реакциялар тудыратын препараттармен емдеген жағдайда (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), қан өндірудің айқын бұзылуының пайда болуы мүмкін екенін ескеру қажет.

*Фолаттар тапшылығын тудыруға қабілетті препараттар*

Фолий қышқылының тапшылығын тудыратын препараттарды бірге қолдану (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм-сульфаметоксазол) метотрексат уыттылығының артуына әкелуі мүмкін. Бұған дейін де фолий қышқылының жеткіліксіздігі бар болған жағдайда ерекше сақтық талап етіледі.

*Құрамында фолий қышқылы немесе фолиний қышқылы бар препараттар*

Дәрумендік препараттарды немесе құрамында фолий қышқылы, фолиний қышқылы немесе олардың туындылары бар басқа препараттарды қолдану метотрексаттың тиімділігін төмендетуі мүмкін.

*Ревматизмге қарсы басқа дәрілік заттар*

Метотрексатпен және ревматизмге қарсы басқа дәрілік заттармен (мысалы, алтын препараттары, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) бір мезгілде ем жүргізген кезде, әдетте, метотрексаттың уытты әсерлері артады деп күтілмейді.

*Сульфасалазин*

Метотрексат пен сульфасалазиннің біріктірілімі метотрексат тиімділігін арттырып, осылайша, сульфасалазиннің фолий қышқылы синтезін бәсеңдетуі есебінен жағымсыз әсерлер жиілігінің артуына әкелетініне қарамастан, мұндай жағымсыз әсерлер бірнеше зерттеулерде сирек жағдайларда ғана байқалды.

*Меркаптопурин*

Метотрексат меркаптопуриннің қан плазмасындағы концентрациясын арттырады. Осы себептен, метотрексат пен меркаптопуринді біріктірген кезде дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

*Протонды сорғы тежегіштері*

Омепразол немесе пантопразол сияқты протонды сорғы тежегіштерін бір мезгілде қолданған кезде дәрілік өзара әрекеттесулер болуы мүмкін. Метотрексат пен омепразолды бір мезгілде қолдану метотрексаттың бүйрекпен шығарылу уақытын ұзартады. Пантопразолмен біріктіріп қолданған кезде метаболитінің – 7-гидроксиметотрексаттың бүйрекпен шығарылуы төмендеген бір жағдай жөнінде хабарланған, ол миалгиямен және дірілмен қатар жүрген.

*Теofilлин*

Метотрексат теofilлиннің клиренсін төмендетуі мүмкін; метотрексатпен бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы теofilлиннің концентрациясын бақылау керек.

*Құрамында кофеин немесе теofilлин бар сусындар*

Метотрексатпен емдеу кезінде құрамында кофеин мен теofilлин бар сусындарды (кофе, кофеині бар алкогольсіз сусындар, қара шай) көп мөлшерде ішуден аулақ болу

керек.

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

##### *Бала туатын жастағы әйелдер/ Әйелдердегі контрацепция*

Әйелдер метотрексатпен ем кезінде жүкті болып қалудан аулақ болу керек, метотрексатпен емнің кезінде және ем барысында, ем аяқталған соң ең кемі алты ай бойына контрацепцияның тиімді әдісін пайдалануы тиіс. Ем бастар алдында ұрпақ өрбіту жасындағы әйел метотрексатқа байланысты шарана дамуының ақаулары қаупі туралы хабардар болуы тиіс және жүктіліктің бар-жоғы тиісті шаралардың, мысалы жүктілікке тест көмегімен анықталуы тиіс. Ем кезінде жүктілікке тестті қажетіне қарай қайталап отыру керек (мысалы, контрацепция пайдаланудың кез келген үзілісінен кейін). Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге жүктіліктің алдын алу және оны жоспарлау мәселесі бойынша ақылдасу керек.

##### *Еркектердегі контрацепция*

Шәуһетте метотрексаттың болуы анықталғаны белгісіз. Жануарлардағы зерттеулерде метотрексаттың геноуыттылығы туралы көрсетілген, сондықтан сперматозоидтарға геноуыттылық әсерінің қаупі толық жоққа шығарылуы мүмкін емес. Шектеулі клиникалық деректер метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг аз) әсеріне ұшыраған әйелдерде шарана дамуының ақаулары немесе түсік тастау қаупінің жоғарылығын көрсетпейді. Әкесінің организміне әсерінен кейін әйелдерде шарана дамуы ақауының немесе түсік тастау қаупін бағалау үшін едәуір жоғары дозаларға қатысты деректер жеткіліксіз.

Ер жынысты сексуальді белсенді пациенттерге немесе олардың жұптас әйелдеріне профилактикалық шара ретінде ер жынысты жұптастың емделу кезеңінде және метотрексат қолдануды тоқтатқаннан кейін ең кемі 6 ай бойына контрацепцияның сенімді әдісін пайдалану ұсынылады. Ер адамдар ем уақытында немесе метотрексат қолдану тоқтатылғаннан кейін 6 ай бойына шәуһеттің доноры болмауы тиіс.

##### *Жүктілік*

Методжект жүктілік кезінде онкологиялық емес көрсетілімдерде қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз). Егер жүктілік метотрексатпен ем кезінде және ем аяқталғаннан кейін алты айға дейінгі кезеңде басталса пациент әйелге сәбиге емге байланысты зиянды әсерінің қаупіне қатысты медициналық кеңесу керек, шарананың қалыпты дамуын растау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу керек.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде метотрексат тұқым өрбітуге, әсіресе жүктіліктің бірінші триместрі ішіндегі уыттылығын көрсетті (5.3 бөлімді қараңыз).

Метотрексаттың адам үшін тератогенді екені көрсетілді; оның шарананың өлімін, түсік тастауды және/немесе дамудың туа біткен ақауларын туындататыны туралы хабарланды (мысалы, бассүйек-бет, жүрек-қан тамырлық, орталық жүйке жүйесінің дамуы бұзылуы және аяқ-қол дамуының ақаулары).

Метотрексат жүктілік кезінде әсер еткен жағдайда өздігінен болатын түсіктің қаупі жоғарылауын, жүктілікте жатыршілік өсудің шектелуін және туа біткен даму ақауларын туындататын адамдағы күшті тератоген болып табылады.

- Метотрексаттан айырмашылығы бар дәрілік препараттар тағайындалған 22,5 % пациенттермен салыстырғанда метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг аз) әсеріне ұшыраған жүкті әйелдердің 42,5 %-да өздігінен болатын түсік туралы хабарланған.

- Пациент әйелдердегі тірі жаңа туған нәрестелердің шамамен 4 %-да болған, метотрексаттан айырмашылығы бар дәрілік препарат қабылдағандармен салыстырғанда дамудың күрделі ақаулары, жүктілік кезінде метотрексаттың төмен дозасының (аптасына 30 мг аз) әсеріне ұшыраған әйелдердегі тірі жаңа туған нәрестелердің 6,6 %-да туындаған.

Жүктілік кезінде метотрексаттың аптасына 30 мг астам дозадағы әсеріне қатысты деректер жеткіліксіз алынған, бірақ өздігінен болатын түсіктің және туа біткен ақау дамуы туындауының аса жоғары жиілігі күтіледі.

Емді ұрықтану басталғанға дейін тоқтатқанда жүктілік ағымы қалыпты болғаны туралы хабарланды.

#### *Лактация кезеңі*

Метотрексат адамда емшек сүтіне өтеді. Метотрексат емшек еметін балаларда күрделі жағымсыз реакцияларды туғызуы мүмкін болғандықтан, Метотрексат препаратын бала емізу кезінде қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз). Сондықтан да, препаратты қолдануды бастар алдында және қолдану кезінде бала емізуді тоқтату керек.

#### *Фертильділік*

Метотрексат сперматогенезге және оогенезге әсер етеді және фертильділікті төмендетуі мүмкін. Метотрексаттың адамда олигоспермияны, етеккір дисфункциясын және аменорея туындататыны туралы хабарланды. Бұл әсерлері көп жағдайда ем тоқтатылғаннан кейін қайтымды болып табылады.

### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Емдеу кезінде орталық жүйке жүйесі тарапынан симптомдар туындауы мүмкін, мысалы, шаршағандықты сезіну және бас айналу, сондықтан Методжект шприц-қалам препаратын қолдану көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне аздаған немесе орташа ықпал етуі мүмкін.

### **4.8 Жағымсыз реакциялар**

#### *Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы*

Метотрексатты қолдану кезіндегі ең күрделі жағымсыз реакцияларға сүйек кемігінің бәсеңдеуі, өкпе уыттылығы, гепатоуыттылық, нефроуыттылық, нейроуыттылық, тромбозмболиялық құбылыстар, анафилаксиялық шок және Стивенс-Джонсон синдромы кіреді.

Метотрексатты енгізгендегі ең кең тараған (өте жиі) байқалатын жағымсыз реакциялар асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылыстар, мысалы, стоматит, диспепсия, іштің ауыруы, жүрек айнуы, тәбет болмауы және бауырдың функционалдық сынамаларының ауытқуы, атап айтқанда, АЛТ, АСТ, билирубин, сілтілік фосфатаза көрсеткіштерінің артуы болып табылады. Басқа да тараған (жиі) жағымсыз реакцияларға лейкопения, анемия, тромбопения, бас ауыруы, шаршау, ұйқышылдық, пневмония, интерстициальді альвеолит/пневмонит, жиі эозинофилиямен үйлескен, ауыз қуысының ойықжарасы, диарея, экзантема, эритема және қышыну кіреді.

Ең елеулі жағымсыз әсерлеріне қан өндіру жүйесін бәсеңдету және асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылыстар жатады.

Жағымсыз әсерлердің кездесу жиілігі төмендегідей жіктелген:

Өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес).

#### *Инфекциялық және паразиттік аурулар*

*Жиі емес:* фарингит

*Сирек:* инфекция (белсенді емес созылмалы инфекцияның қайта белсенділенуін қоса), сепсис, конъюнктивит

*Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер (киспталарды және полиптерді қоса)*

*Өте сирек:* лимфома (төменде қосымша ақпаратты қараңыз)

*Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* лейкопения, анемия, тромбоцитопения

*Жиі емес:* панцитопения

*Өте сирек:* агранулоцитоз, сүйек кемігінің қан өндіруінің қатты бәсеңдеуі, лимфопролиферациялық бұзылулар (төменде қосымша ақпаратты қараңыз)

*Жиілігі белгісіз:* эозинофилия

*Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, гипогаммаглобулинемия

*Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* қант диабетінің дамуы

*Психиканың бұзылуы*

*Жиі емес:* депрессия, шатасу

*Сирек:* көңіл-күйдің өзгеруі

*Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* бас ауыруы, шаршау, ұйқышылдық

*Жиі емес:* бас айналуы

*Өте сирек:* ауыру, бұлшықет астениясы немесе парестезия/гипестезия, дәм сезудің өзгеруі (металл дәмі), құрысулар, менингизм, жедел асептикалық менингит, салдану

*Жиілігі белгісіз:* энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия

*Көру ағзасы тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* көрудің бұзылуы

*Өте сирек:* көрудің бұзылуы, ретинопатия

*Жүрек тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* перикардит, перикардальді жалқық, жүрек тампонадасы

*Қантамыр тарапынан бұзылулар*

*Сирек:* гипотензия, тромбоз/эмболиялық құбылыстар

*Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* пневмония, интерстициальді альвеолит/пневмонит, көбінесе эозинофилиямен қатар жүретін.

*Өкпенің әлеуетті ауыр зақымдануын білдіретін симптомдар (интерстициальді пневмонит), ол:* құрғақ, өнімсіз жөтелді, еңтігуді және қызбаны қамтиды

*Сирек:* өкпе фиброзы, *Pneumocystis jirovecii* тудырған пневмония, еңтігу және бронх демікпесі, плевралық жалқық

*Жиілігі белгісіз:* мұрыннан қан кету, өкпенің альвеолярлық қан кетулері

*Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар*

*Өте жиі:* стоматит, диспепсия, жүрек айну, тәбеттің болмауы, іштің ауыруы

*Жиі:* ауыз қуысындағы ойық жаралар, диарея

*Жиі емес:* асқазан-ішек жолындағы ойық жаралар және қан кетулер, энтерит, құсу, панкреатит

*Сирек:* гингивит

*Очень редко:* қан құсу, қан кету, уытты мегаколон

*Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*

*Өте жиі:* бауыр функциясы көрсеткіштерінің ауытқуы (АЛТ, АСТ және сілтілік фосфатаза белсенділігінің және билирубин концентрациясының жоғарылауы)

*Жиі емес:* цирроз, фиброз және бауыр жасушаларында майдың шамадан тыс жиналуы, сарысулық альбуминнің төмендеуі.

*Сирек:* жедел гепатит

*Өте сирек:* бауыр жеткіліксіздігі

*Тері жабындары мен тері қойнаулары тарапынан бұзылулар*

*Жиі:* экзантема, эритема, қышыну

*Жиі емес:* фотосенсибилизация, шаштың түсуі, ревматизмдік түйіндердің ұлғаюы,

терінің ойық жаралары, құрсаулы теміреткі (herpes zoster), васкулит, терідегі герпес пішінді бөртпелер, есекжем

*Сирек:* пигментацияның жоғарылауы, акне, петехиялар, экхимоз, аллергиялық васкулит  
*Өте сирек:* Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы), тырнақ пигментациясының жоғарылауы, жедел паронихия, фурункулез, телеангиэктазиялар

*Жиілігі белгісіз:* Терінің қабыршақтануы / эксфолиативті дерматит

*Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тін*

*Жиі емес:* артралгия, миалгия, остеопороз

*Сирек:* компрессиялық сыну

*Жиілігі белгісіз:* жақ сүйектің остеонекрозы (лимфопрлиферациялық бұзылуларға қатысты салдарлы)

*Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар*

*Жиі емес:* қуықтың қабынуы және ойық жаралануы, бүйрек функциясының бұзылуы, несеп бөлудің бұзылуы

*Сирек:* бүйрек жеткіліксіздігі, олигурия, анурия, электролиттік бұзылулар

*Жиілігі белгісіз:* протеинурия

*Ұрнақ өрбіту жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Жиі емес:* қынаптың қабынуы және ойық жаралары

*Өте сирек:* либидо жоғалуы, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, етекірдің бұзылуы, қынаптық бөліністер

*Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар*

*Сирек:* қызба, жараның жазылуының бұзылуы

*Жиілігі белгісіз:* астения, инъекция орнының некрозы, ісіну.

*Таңдалған жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

Жағымсыз әсерлердің жиілігі мен ауырлығы дозасы мен қолдану жиілігіне тәуелді. Алайда ауыр жағымсыз әсерлері метотрексатты төмен дозаларда қолданған кезде де туындауы мүмкін, сондықтан метотрексат қолданып жүрген пациенттер жүйелі түрде және қысқа уақыт аралығы сайын дәрігерлік тексеруден өтуі қажет.

Лимфома/ лимфопрлиферациялық бұзылулар: бірқатар жағдайларда метотрексатпен емді тоқтатқаннан кейін қайтып кететін лимфомалар пайда болуының және басқа лимфопрлиферациялық бұзылудың жекелеген жағдайлары туралы хабарланды.

Метотрексаттың тері астына енгізгендегі жергілікті жағымдылығы жақсы. Тек қана жеңіл жергілікті тері реакциялары байқалған (мысалы, енгізген жердегі ашытып күйдіру сезімі, эритема, домбығу, түстің өзгеруі, қышыну, қатты қышыну, ауыру), олар емдеу барысында азайған.

#### **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 комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалануы**

*Артық дозалану симптомдары:* метотрексаттың уыттылығы негізінен қан тұзу жүйесіне әсер етеді.



*Емі:* метотрексаттың уытты әсерін жағымсыз әсерлерін бейтараптандыру үшін спецификалық антидоты – кальций немесе натрий фолинатын енгізу ұсынылады. Кездейсоқ артық дозаланғанда метотрексат енгізілгеннен кейінгі алғашқы сағат ішінде вена ішіне немесе бұлшықет ішіне метотрексаттың енгізілген дозасына тең немесе одан асатын дозада кальций немесе натрий фолинатын енгізу керек. Емдеуді қан сарысуындағы метотрексаттың концентрациясы  $10^{-7}$  моль/л дейін төмендегенше жалғастырады.

Ауқымды артық дозаланған жағдайларда бүйрек өзекшелеріндегі метотрексаттың және/немесе оның метаболиттерінің преципитациясын болдырмау үшін организмді гидратациялау және несепті сілтілендіру жүргізілді. Гемодиализ және перитонеальді диализ метотрексат шығарылуын жақсартпайды. Жоғары жылдамдықтағы диализ аппаратын қолданып, үзік-үзік (мезгіл-мезгіл) гемодиализ жүргізу тиімді екендігі хабарланған.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Иммуносупрессанттар. Иммуносупрессанттар. Басқа иммуносупрессанттар.

Метотрексат

АТХ коды L04AX03

Созылмалы, ревматизмдік қабыну аурулары және бозбалалық идиопатиялық артриттің полиартриттік формаларын емдеуге арналған ревматизмге қарсы препарат. Крон ауруын емдеуге арналған иммуномодуляциялық және қабынуға қарсы дәрі.

*Әсер ету механизмі*

Метотрексат антиметаболиттер ретінде де белгілі цитоуытты дәрілер класына жататын фолий қышқылының антагонисі болып табылады. Ол ДНҚ синтезін тежей отырып, дигидрофолатредуктаза ферментін бәсекелі тежеу жолымен әрекет етеді. Псориазды, псориаздық артритті және созылмалы полиартитті және Крон ауруын емдеудегі метотрексат тиімділігінің; оның қабынуға қарсы немесе иммуносупрессиялық әсеріне байланысты ма, сондай-ақ емнің тиімділігі қабынған жерлердегі метотрексат туғызған аденозиннің жасушадан тыс концентрациясының жоғарылауымен қандай дәрежеде байланысты екені қазіргі уақытта белгілі емес.

Халықаралық клиникалық нұсқаулықтар азатиоприн (AZA) немесе 6-меркаптопурин (6 MP) сияқты бірінші кезектегі иммуномодуляторларға көтере алмайтын немесе реакция бермейтін Крон ауруы бар пациенттер үшін метотрексатты екінші таңдау ретінде пайдалануды көрсетеді.

Крон ауруы кезінде жинақталған дозаларда метотрексатпен жүргізілген зерттеулерде байқалатын жағымсыз құбылыстар метотрексат қауіпсіздігінің бұрыннан белгілі бейіннен басқа бейінін көрсеткен жоқ. Осылайша, метотрексаттың басқа ревматизмдік және ревматизмдік емес көрсетілімдері сияқты Крон ауруын емдеу үшін метотрексатты пайдалану кезінде сақтық шараларын сақтаған жөн (4.4 және 4.6 бөлімдерді қараңыз).

### **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңірілуі*

Ішке қабылдағаннан кейін метотрексат асқазан-ішек жолы арқылы сінеді. Метотрексаттың төмен дозаларын қабылдаған кезде (дене беткейі ауданына 7.5-нан 80 мг/м<sup>2</sup> дейінгі дозалар) орташа биожетімділігі 70%-ға жуықты құрайды, алайда жеке тұлға аралық және жеке тұлғалар ішінде елеулі ауытқулар (25 – 100%) болуы мүмкін. Қандағы ең жоғары концентрациясына 1 - 2 сағаттан соң жетеді.

Биожетімділігі тері астына, вена ішіне және бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін салыстырмалы және 100% дерлік құрайды.

*Таралуы*

Метотрексаттың 50%-ға жуығы қан ақуыздарымен байланысады. Организмнің

тіндерінде таралғаннан кейін полиглутаматтар түріндегі жоғары метотрексат концентрациялары бауырдан, бүйректен және, әсіресе, көкбауырдан табылады, онда бірнеше апта немесе айлар бойы сақталуы мүмкін.

Шағын дозаларда енгізгенде метотрексат ең аз мөлшерлерде жұлын сұйықтығына өтеді. Жартылай шығарылу кезеңі 6-7 сағат құрайды және елеулі ауытқушылық (3-17 сағат) көрсетеді. Жартылай шығарылу кезеңі интерстициальді кеңістікте сұйықтық жиналатын пациенттерде (плевралық жалқық, асцит) қалыпты ұзақтықпен салыстырғанда 4 есеге дейін ұзаруы мүмкін.

#### *Биотрансформациясы*

Метотрексаттың енгізілген дозасының 10%-ға жуығы бауырда метаболизденеді. Негізгі метаболиті 7-гидроксиметотрексат болып табылады.

#### *Шығарылуы*

Көбінесе өзгермеген күйде бүйрекпен шумақтық сүзіліс және проксимальді өзекшелердегі белсенді сөлініс түрінде шығарылады.

5-20 %-ға жуық метотрексат және 1-5% 7-гидроксиметотрексат өтпен шығарылады. Айқын энтерогепатикалық айналымға ұшырайды.

Бүйрек функциясы бұзылған кездегі препараттың шығарылуы едәуір баяулаған. Бауыр функциясы бұзылған кездегі метотрексаттың шығарылудың бұзылуы туралы деректер жоқ.

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

Жануарларға жүргізілген зерттеулер метотрексаттың фертильділігін төмендететінін, эмбрио -, фетоуыттылығы мен тератогендік әсері бар екенін көрсетті. Метотрексаттың *in vivo* және *in vitro* мутагендік әсері бар. Канцерогенділік бойынша әдеттегі зерттеулер жүргізілмегендіктен және кеміргіштердегі созылмалы уыттылықты зерттеу бойынша деректер қарама-қайшы болғандықтан, метотрексат адам үшін оның канцерогенділігіне қатысты жіктелмеген болып саналады.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

Натрий хлориді

5% натрий гидроксиді ерітіндісі, 0.1 М (рН реттеу үшін)

Хлорсутек қышқылы\* (рН реттеу үшін)

Инъекцияға арналған су

### **6.2. Үйлесімсіздік**

Үйлесімділік бойынша зерттеулер болмаған жағдайда бұл препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

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

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

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

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

0.15 мл, 0.20 мл, 0.25 мл, 0.30 мл, 0.35 мл, 0.40 мл, 0.45 мл, 0.50 мл, 0.55 мл немесе 0.60 мл-ден сыйымдылығы 1 мл бейтарап түссіз шыныдан (I E.Ф. типі) жасалған тері

астына енгізуге арналған интеграцияланған инесі бар шприцте. Шприцті автоматты түрде енгізетін құрылғысы бар шприц-қаламға орналастырады.

Шприц-қаламға заттаңба жапсырылады.

1 шприц-қаламнан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

#### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.**

Пайдалану және утилизация тәртібі жергілікті талаптарға сәйкес келуі тиіс.

Жүкті медицина қызметкерлері Методжекті өңдемеуі және / немесе қолданбауы тиіс.

Метотрексат теріге немесе шырышты қабықтарға тиіп кетпеуі тиіс. Ластанған жағдайда зақымданған аймақты көп мөлшерде сумен дереу жуу керек.

Тек бір реттік пайдалануға арналған.

Пайдаланылмаған кез келген дәрілік препаратты немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау керек.

#### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

медак ГмбХ, Ведель, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

Тел/факс: +49 4103 8006 0/+49 4103 8006 100

Эл.пошта: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдары мында жолданады:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даңғылы 309, 55-кеңсе, телефон, факс: +7 7273962037, эл.пошта: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№022840

ҚР-ДЗ-5№022841

ҚР-ДЗ-5№022842

ҚР-ДЗ-5№022843

ҚР-ДЗ-5№022844

ҚР-ДЗ-5№022845

ҚР-ДЗ-5№022846

ҚР-ДЗ-5№022847

ҚР-ДЗ-5№022848

ҚР-ДЗ-5№022849

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

Алғашқы тіркелген күні: 23.08.2013

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 06 наурыз 2017

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

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz) ресми сайтынан көруге болады

