

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық
бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2022 ж. «17» _03__
№№N049682, №N049681, №N049680,
№N049679, №N049678, №N049677,
№N049676, №N049675, №N049674,
№N049672 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Методжект 50 мг/мл инъекцияға арналған ерітінді, 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-ден

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Метотрексат

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат –50 мг метотрексат (динатрий метотрексат түрінде).

Қосымша заттар: натрий хлориді, натрий гидроксиді рН реттеу үшін

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Алдын ала толтырылған шприцтегі инъекцияға арналған ерітінді.

Мөлдір сары-қоңыр ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Методжект келесіні емдеуге көрсетілген

- ересек пациенттердегі белсенді ревматоидтық артрит,
- қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) тиімділігі жеткіліксіз болғанда, белсенді түрдегі ауыр ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттердегі полиартрит
- басқа емге (соның ішінде фототерапияға, PUVA, ретиноидтарға) резистентті псориаздың емдеуге келмейтін, мүгедектікке шалдықтыратын ауыр түрлері, ересектердегі ауыр псориаздық артрит
- ересектердегі тиопуриндерге резистенттілік немесе оларды көтере алмау жағдайларында монотерапия режимінде немесе кортикостероидтармен біріктірілімде ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа Крон ауруы

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Методжект (метотрексат) дозалау туралы маңызды ескерту

Ревматоидты артритті, ювенильді идиопатиялық артритті, псориазды және псориаздық артритті және Крон ауруын емдеуде Методжект (метотрексат) аптасына тек бір рет қана қолданылуы керек. Методжектты (метотрексатты) қолдану кезіндегі дозалаудағы қателер өліммен аяқталуды қоса алғанда, күрделі жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін. Өтініш, осы бөлімдегі препараттың қысқаша сипаттамасын мұқият оқып шығыңыз.

Метотрексатты қолдану тәжірибесі бар және метотрексатпен емдеу қауіптерін толық түсінетін дәрігерлер метотрексатты тағайындауы тиіс. Препаратты қолдану әдетте денсаулық сақтау саласындағы мамандардың бақылауымен жүзеге асырылуы тиіс. Егер клиникалық жағдай мүмкіндік берсе, емдеуші дәрігер жекелеген жағдайларда пациентке препаратты тері астына өз бетінше енгізуге рұқсат етуі мүмкін. Пациенттер метотрексатты өз бетінше енгізуге инъекцияның дұрыс техникасына үйретілуі тиіс. Методжекті алғашқы енгізу дәрігердің тікелей бақылауымен жүргізілуі керек. Методжект **аптасына 1 рет** тері астына енгізіледі.

Пациенттерге препаратты **аптасына бір рет** қана қолдану керегін түсінікті етіп хабарлау керек. Инъекция күні ретінде аптаның белгілі бір күні анықталуы керек.

Метотрексатты шығару үшінші таралу кеңістігі (асцит, плевралық жалқығы) бар пациенттерде төмендейді. Мұндай пациенттерге уыттылық мәніне және дозаны төмендетуге ерекше мұқият бақылау немесе кейбір жағдайларда метотрексатты қолдануды тоқтату талап етіледі (5.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Ревматоидты артриті бар ересек пациенттерге арналған дозалау

Ұсынылатын бастапқы доза тері астына енгізілетін **аптасына бір рет** 7,5 мг метотрексатты құрайды. Аурудың жеке білінуіне және пациентке метотрексаттың жағымдылығына байланысты бастапқы дозаны біртіндеп аптасына 2,5 мг-ға арттыруға болады. Әдетте, апта сайынғы дозаны 25 мг-ден асыруға болмайды. Аптасына 20 мг-ден асатын дозалар уыттылық әсерінің едәуір артуымен, әсіресе қан түзілу функциясы бәсеңдеуімен байланысты. Емдеуге жауапты шамамен 4-8 аптадан кейін күтуге болады. Емдік тұрғыдан қажетті нәтижеге қол жеткізгеннен кейін дозаны барынша төмен тиімді демеуші дозаға дейін біртіндеп төмендету керек.

Ювенильдік созылмалы артриттің полиартриттік түрі бар 16 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге арналған дозалау.

Ұсынылатын доза тері астына енгізуге **аптасына бір рет** дене беткейінің 10-15 мг / м² ауданын (ТБА) құрайды. Ем әсері жеткіліксіз болғанда апта сайынғы доза **аптасына бір рет** дене беткейінің ауданы 20 мг / м² дейін ұлғайтылуы мүмкін. Дәрілік заттың дозасын ұлғайту дәрігерлік тексеру жиілігін арттыруды талап етеді.

Ювенильді созылмалы идиопатиялық артриті бар пациенттер балалар мен жасөспірімдерді емдеуге маманданған ревматологта бақылауда болуы тиіс.

Препаратты 3 жасқа дейінгі балаларда қолдану осы жас тобындағы препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректердің шектеулі болуына байланысты ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз).

Псориазы және псориаздық артриті бар пациенттердегі дозалау

Ем басталғанға дейін бір апта бұрын жағымсыздық реакцияларын анықтау үшін тері астына 5-10 мг метотрексат тест - дозасын енгізу ұсынылады. Ұсынылатын бастапқы доза аптасына бір рет тері астына 7,5 мг метотрексатты құрайды. Дозаны біртіндеп арттыру керек, бірақ, бұл арада көп жағдайларда метотрексаттың дозасы аптасына 25 мг-ден аспауы тиіс.

Аптасына 20 мг дозаның артуы, уыттылықтың едәуір артуымен, әсіресе сүйек кемігі бәсеңдеуімен байланысты болуы мүмкін. Емдеуге жауапты әдетте шамамен 2-6 аптадан кейін күтуге болады. Емдік тұрғыдан қажетті нәтижеге қол жеткізгеннен кейін дозаны барынша тиімді демеуші дозаға дейін біртіндеп төмендету керек.

Крон ауруы бар пациенттерге арналған дозалар.

– индукциялық ем: 25 мг тері астына аптасына.

Емдеуге жауапты шамамен 8-12 аптадан кейін күтуге болады.

– демеуші ем: 15 мг тері астына аптасына.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Крон ауруын емдеу үшін Методжект қолдану бойынша ұсынуға жеткілікті мәліметтер жоқ.

Ең жоғарғы апталық доза

Қажет болған жағдайда доза ұлғайтылуы тиіс, бірақ, әдетте, ұсынылатын ең жоғары апталық дозадан 25 мг аспауы тиіс. Кейбір ерекше жағдайларда анағұрлым жоғары доза клиникалық тұрғыдан дұрыс та болуы мүмкін, бірақ метотрексаттың ең жоғары апталық дозасынан 30 мг аспауы тиіс, өйткені уыттылығы едәуір артады.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Методжект бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге сақтықпен қолданылу керек. Дозаны төмендегідей түзету керек:

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

4.3 бөлімін қараңыз.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Метотрексатты қазіргі немесе бұрынғы елеулі бауыр аурулары бар пациенттерге, әсіресе, егер ол алкогольден туындаған болса, аса сақтықпен тағайындау керек. Егер билирубин >5 мг / дл (85,5 мкмоль / л) болса, метотрексат қолдануға болмайды.

Қолдануға болмайтын жағдайлардың толық тізімін 4.3 бөлімінен қараңыз.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде бауыр мен бүйрек функциясының төмендеуінен, сондай-ақ жасына қарай пайда болатын фолий қышқылы қорының азаюына байланысты дозаны азайту мүмкіндігін қарастыру керек.

Үшінші таралу кеңістігі бар пациенттерде пайдалану (плевралық жалқық, асцит)

Метотрексаттың жартылай шығарылу кезеңі қалыпты ұзақтықпен салыстырғанда 4 есе ұлғаюы мүмкін болғандықтан, үшінші таралу кеңістігі бар пациенттерде дозаны төмендету немесе кейбір жағдайларда метотрексатты қабылдауды тоқтату талап етілуі мүмкін (5.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Дәрілік зат тек бір рет қолдануға арналған.

Методжект тері астына енгізіледі.

Емдеудің жалпы ұзақтығын дәрігер анықтайды.

Ескертпе:

Пероральді қолдануды парентеральді енгізуге өзгерткен кезде, пероральді қабылдаудан кейін метотрексаттың әртүрлі биожетімділігіне байланысты дозаны төмендету қажет болуы мүмкін.

Фолий қышқылын қосу қолданыстағы емдеу ұсыныстарына сәйкес қарастырылуы мүмкін.

Тері астына Методжект қолдану бойынша нұсқаулық

Инъекция үшін жарамды орын:

- санның жоғарғы бөлігі,
- іш, кіндік аумағынан басқасы.

1. Таңдалған инъекция аймағын және айналасын сабынды сумен немесе дезинфекциялық ерітіндімен тазалаңыз.
2. Қорғаныс пластик қалпақшасын шешіп алыңыз.
3. Инъекция орнындағы аумақты абайлап қысып, теріде бүктеме жасаңыз.
4. Инъекциядан кейін ине теріден шығарылғанша бүктемені қысып тұру керек.
5. Инені 90 градус бұрышпен толығымен енгізіңіз.
6. Поршеньді баяу басып, терінің астына сұйықтық енгізіңіз. Инені терінің астынан сол 90 градус бұрышпен алыңыз.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эсер етуші затқа немесе б.1 бөлімінде санамаланған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы (4.2 бөлімін қараңыз),
- алкогольді шамадан тыс тұтыну
- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі 30 мл / мин аз болғанда, 4.2 бөлімін және 4.4 бөлімін қараңыз)
- сүйек кемігінің гипоплазиясы, лейкопения, тромбоцитопения немесе айқын анемия сияқты анамнездегі қан түзілуінің бұзылулары
- туберкулез, АИТВ-инфекциялары немесе иммундық тапшылықтың басқа жай-күйлері сияқты ауыр, жедел немесе созылмалы инфекциялық аурулар
- анамнездегі ауыз қуысының ойық жаралары және асқазан – ішек жолдарының өршу фазасындағы ойық жара ауруы
- жүктілік, бала емізу кезеңі (4.6 бөлімін қараңыз),
- тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Пациенттер емді күн сайын емес, аптасына бір рет жүргізу керектігі туралы нақты хабардар болуы тиіс.

Методжект препаратымен ем өтіп жатқан пациенттерге уытты эсер ету ықтималдығы және жағымсыз реакциялар белгілері анықталып, ең аз кідіріспен бағалануы үшін тиісті бақылауды жүзеге асырған жөн. Сондықтан Методжект препаратын антиметаболикалық терапияны жүргізу үшін жеткілікті білімі мен тәжірибесі бар маман дәрігер ғана тағайындауы тиіс. Ауыр немесе тіпті өлімге әкелетін жағымсыз реакциялардың мүмкін болуына байланысты пациентті дәрігер ықтимал қауіптер мен ұсынылған қауіпсіздік шаралары туралы толық хабардар етуі керек.

Ұсынылатын тексерулер және қауіпсіздік шаралары

Метотрексатпен емдеуді бастау немесе үзіліс кезеңінен кейін қайта бастау алдында

Лейкоциттік формуланы және тромбоциттер деңгейін, бауыр ферменттерін, билирубинді, сарысулық альбуминді айқындай отырып, қанның толық жалпы талдауын, көкірек қуысын рентгенологиялық тексеруді, бүйрек функциясын зерттеуді орындау қажет. Қажет болған жағдайда-туберкулезге және гепатитке тест жасау.

Емдеу кезінде (емдеудің алғашқы алты айында айына кемінде бір рет, одан әрі әрбір үш айда)

Сондай-ақ, дозаны көбейту кезінде жиі бақылау қажеттілігі туралы мәселе шешілуі керек:

1. Ауыз қуысы мен жұтқыншақтың шырышты қабығын тексеру.
2. Лейкоцитарлық формуласын және тромбоциттер деңгейін анықтайтын толық қан талдауы. Метотрексат туындататын гемопоэз бәсеңдеуі кенеттен, препаратты аз дозаларда қолданғанда орын алуы мүмкін. Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны едәуір азайған кез келген жағдайда дәрілік препаратпен емдеуді дереу тоқтатып және талапқа сай демеуші ем жүргізу қажет. Пациенттерге ықтимал инфекциялардың кез келген белгілері мен симптомдары туралы хабарлау ұсынылуы тиіс. Гематоуытты дәрілік препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қолданатын пациенттер қан көрсеткіштерінің және тромбоциттер санын бақылай отырып мұқият қадағалануы тиіс.
3. Бауыр функциясын зерттеу: бауырға уытты ықпал ету мүмкіндігін анықтауға ерекше көңіл бөлу қажет. Тиісті талдаулар жасау барысында немесе биопсия кезінде емдеуді бастағанға дейінгі болған немесе емдеу үдерісінде дамыған бауыр функциясының бұзылулары анықталғанда емді бастамау керек немесе тоқтату керек. Әдетте, емдеу үдерісінде дамыған бұзылулар метотрексат емін тоқтатқаннан кейін екі апта ішінде қалыпқа келеді, содан кейін емдеуші дәрігердің шешімімен емдеуді жаңғыртуға болады. Метотрексат ревматологиялық көрсетілімдер бойынша қолданылғанда гепатоуыттылықты бақылау үшін бауыр биопсиясын жүргізудің айқын қажеттілігі жоқ. Псориаз кезінде емдеуді бастар алдында және емдеу кезінде бауыр биопсиясын жүргізу қажеттілігі жөнінде ортақ пікір жоқ. Дағдылы ағымдағы бауыр сынамаларының және коллаген III пропептидін айқындау гепатоуыттылық әсерді талапқа сай анықтайтын қабілетін тұжырымдау үшін әрі қарай зерттеулер жүргізу керек. Пациенттерде, әсіресе, алкогольді шамадан тыс қолдану, бауыр ферменттері деңгейінің тұрақты артуы, анамнездегі бауыр аурулары, отбасында тұқым қуалайтын бауыр ауруларының болуы, қант диабеті, семіздік, гепатоуытты препараттарды қолдану мен 1,5 г және одан көп жинақтаушы дозасына жеткізумен, метотрексатпен ұзақ емдеу сияқты қауіп факторларының бар/жоқ екенін ескерілуі керек және әр жағдайда жеке шешім қабылдануы керек. Қан сарысуында «бауыр» ферменттерін бақылау: 13-20% пациентте трансаминазалардың қалыпты деңгейден 2-3 есе транзиторлы артуы хабарланған. «Бауыр» ферменттерінің деңгейі тұрақты жоғарылаған жағдайда дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату мәселесі қарастырылуы тиіс. Емделу кезінде препараттың бауырға потенциалды уытты әсер етуіне орай, анық қажет болатын жағдайларды қоспағанда, пациенттер басқа гепатоуытты дәрілік препараттарды бір мезгілде қолданудан тартыну керек; сонымен қатар алкоголь тұтынудан аулақ болған немесе оны дереу шектеген дұрыс ("Дәрілік өзара әрекеттесулері" бөлімін қараңыз). Басқа гепатоуытты препараттар (мысалы, лефлуномид) қабылдайтын пациенттерде «бауыр» ферменттерінің деңгейін мұқият бақылап отырған жөн. Осындай шаралар гемопоэзды бәсеңдететін дәрілік заттар (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде тағайындалғанда қолданылуы тиіс.
4. Бүйрек функциясын бақылау бүйрек жеткіліксіздігіне тест жасау және жалпы несеп талдауы арқылы жүргізілуі керек (4.2 және 4.3 бөлімдерін қараңыз). Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылатындықтан, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі жағдайында плазмадағы метотрексат деңгейінің жоғарылауы күтіледі, бұл ауыр қолайсыз жағымсыз әсерлердің пайда болуына әкелуі мүмкін. Бүйрек функциясының төмендеуі мүмкін жағдайларда (мысалы, егде жастағы адамдарда) бақылау тексерулерін жиі жүргізу керек. Бұл, атап айтқанда, метотрексаттың шығарылуына әсер ететін, бүйректің зақымдалуына әкелетін (мысалы, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар) немесе қан түзілуінің бұзылуына потенциалды түрде әкелуі мүмкін дәрілік

препараттар бір мезгілде енгізілген кезде қолданылады. Сусыздану сондай-ақ метотрексаттың уыттылығын арттыруы мүмкін.

5. Тыныс алу жүйесін тексеру:

Өкпе функциясының нашарлау симптомдарына ерекше көңіл бөлу қажет, керек болған жағдайда тиісті тестілер өткізілуі тиіс. Өкпе тарапынан болатын патология белгілері шұғыл диагностиканы және метотрексат қабылдаудың тоқтатылуын талап етеді. Метотрексатпен емдеу кезінде пайда болатын тыныс алу ағзаларының зақымдану симптомдары (әсіресе, өнімсіз құрғақ жөтел) немесе спецификалық емес пневмонит ауырудың әлеуетті қауіптілігін айғақтай алады және әрі емдеуді тоқтатуды және тиянақты тексеруді талап етеді. Эозинофилиямен жиі қатар жүретін, жедел немесе созылмалы интерстициальді пневмониттің дамуы мүмкін және өлім жағдайлары туралы хабарланған. Метотрексат қолданудан болатын өкпе зақымдануының клиникалық симптомдары алуан түрлі, алайда әдеттегі белгілеріне қызба, жөтел, тыныс тарылуы, гипоксемия және рентгенограммада өкпеден инфильтрат болуы жатады, бұл жағдайда инфекция мүмкіндігін болдырмау керек. Өкпе патологиясының белгілері дереу диагнозды және метотрексатпен емдеуді тоқтатуды қажет етеді. Мұндай патологиялық өзгерістер препараттың кез келген дозасын қолданғанда 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 ететіндіктен вакцинацияға реакцияны нашарлатуы және иммунологиялық тестілер нәтижелеріне әсер етуі мүмкін. Сондай-ақ препаратты созылмалы инфекциялық аурулары (Herpes zoster, туберкулез, В немесе С гепатиті) бар пациенттерде өршу кезеңдерінен тыс қолданғанда, аурудың өршуі мүмкін екеніне байланысты, ерекше сақ болу талап етіледі. Метотрексатпен емдеу кезінде тірі вакциналармен иммундаудан бас тарту қажет.

Метотрексаттың төмен дозаларын қолданып жүрген пациенттерде қатерлі лимфомалар туындауы мүмкін; мұндай жағдайларда ем тоқтатылуы тиіс. Лимфоманың өздігінен регрессия белгілері болмағанда цитоуытты ем жүргізу қажет.

Сирек жағдайларда триметоприм, сульфаметоксазол сияқты фолий қышқылы антагонистерін тағайындалғанда жедел мегалобластты панцитопенияның дамуы сипатталған.

Фотодерматиттер және күннен болатын күйіктер метотрексатпен емдеу аясында жаңғыруы мүмкін (кейіннен білінетін реакциялар). Псориаз симптомдары ультракүлгін сәулелер мен метотрексатпен емдеу бір мезгілде әсер еткенде күшеюі мүмкін.

Қосымша таралу көлемі бар пациенттерде (асцит, плевралық жалқық кезінде организмде сұйықтықтың патологиялық жинақталуы) метотрексаттың шығарылуы баяулаған. Мұндай пациенттерде уыттылыққа ерекше мұқият мониторинг қажет, дозаны төмендету, ал кейбір жағдайларда, препаратпен емдеуді тоқтату талап етіледі. Асцит немесе плевралық жалқық метотрексат тағайындалғанша дренаждалуы тиіс (5.2 бөлімін қараңыз).

Диарея немесе ойық жаралы стоматит метотрексаттың уытты әсер ету салдары болып, емдеу үзіліс жасауды талап етуі мүмкін, әйтпесе, геморрагиялық энтериттің дамуы ықтимал және ішек тесілуі салдарынан өлім болуы мүмкін.

Дәрумендік препараттар немесе құрамында фолий қышқылы, фолин қышқылы немесе олардың туындылары бар басқа да өнімдер, метотрексаттың тиімділігін төмендетуі мүмкін.

Псориаз кезінде метотрексатпен емдеуге көрсетілімдері биопсиямен және/немесе дерматолог-дәрігер кеңесінен кейін диагноз белгіленген жағдайда емдеудің басқа түрлеріне төзімді, ауыр, мүгедектікке ұшырататын үдеріспен шектеледі.

Онкологиялық науқастарды метотрексатпен емдегенде энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия жағдайлары тіркелген, бұл онкологиялық емес көрсетілімдері бар пациенттерді метотрексатпен емдегенде жоққа шығарылуы мүмкін емес.
Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ)

Метотрексатты көбінесе басқа иммунодепрессанттармен біріктіріп алған пациенттерде үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жағдайлары туралы хабарланды. ҮМЛ өлімге әкелуі мүмкін, оны иммуносупрессиясы бар пациенттерде бастапқы емдеу кезінде немесе неврологиялық симптомдардың нашарлауында дифференциалды диагноз кезінде ескеру керек.

Фертильділік және репродукциялық жүйе

Фертильділік

Метотрексат ем кезінде және ол аяқталғаннан кейін қысқа мерзім ішінде білінетін адамдағы олигоспермияны, етеккір дисфункциясын және аменореяны тудыратыны, сондай - ақ ем кезеңінде сперматогенезге және овогенезге әсер ететіні және ұрпақ өрбіту функциясын төмендетуі мүмкіндігі, бұл әсерлер ем тоқтатылғаннан кейін қайтымды болатыны туралы хабарланды.

Тератогенділігі – Ұрпақ өрбітуге қауіпі

Метотрексат адамдағы эмбриоуыттылықты, түсік түсіруді және шарана ақаулары дамуын тудырады. Сондықтан репродуктивті функцияға, жүктілікті үзуге және туа біткен даму ақауларына қатысты ықтимал қауіптерін бала туу әлеуеті бар әйелдермен талқылау керек (4.6 бөлімін қараңыз).

Метотрексат қолданар алдында жүктіліктің жоқтығын растау керек. Емдеу кезінде, сондай-ақ емдеуді тоқтатқаннан кейін кемінде алты ай ішінде бала туатын жастағы әйелдерге контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалану қажет.

Контрацепция бойынша ерлер үшін ұсыныстарды 4.6 бөлімінен қараңыз.

Натрий

Бұл дәрілік заттың бір дозасында 1 ммоль натрийден (23 мг) аз, яғни іс жүзінде натрий жоқ дерлік.

Балаларда қолдану

Препаратты 3 жасқа дейінгі балаларда қолдану осы жас тобындағы препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректердің шектеулі болуына байланысты ұсынылмайды (4.2 бөлімін 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

Метотрексаттың гепатоуытты көрініс беру ықтималдылығы алкогольді ұдайы тұтыну кезінде, сондай-ақ, метотрексатты және басқа гепатоуытты дәрілік препараттарды бір мезгілде қолданған кезде арта түседі («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Басқа

гепатоуытты дәрілік препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қолданып жүрген пациенттерге мұқият бақылау жасау қажет. Бұл қанның түзілуін бәсеңдететін препараттар (лефлунамид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноидтар) бір мезгілде тағайындалатын жағдайларға да қатысты. Лефлуномид пен метотрексат бір мезгілде тағайындалғанда панцитопения мен гепатоуыттылық қаупі артады.

Ацитретин немесе этретинат сияқты ретиноидтармен метотрексатты біріктіріп емдеу гепатоуыттылық қаупін арттырады.

Ішке қабылдауға арналған антибиотиктер

Тетрациклиндер, хлорамфеникол сияқты ішке қабылданатын антибиотиктер және АІЖ-да нашар сіңірілетін, әсер ету ауқымы кең антибиотиктер ішектің қалыпты микрофлорасының немесе бактериялық метаболизмінің бәсеңдету арқылы энтерогепатикалық айналымға әсер етуі мүмкін.

Антибиотиктер

Пенициллиндер, гликопептидтер, сульфаниламидтер, ципрофлоксацин, цефалотин сияқты антибиотиктер жекелеген жағдайларда метотрексаттың бүйрекпен шығарылуын азайтуы мүмкін, бұл оның плазмадағы концентрациясының артуына, осылайша, гематологиялық және асқазан-ішектік уыттанудың көрініс беру қаупіне алып келеді.

Плазма ақуыздарымен байланысу дәрежесі жоғары дәрілік препараттар

Метотрексат плазма ақуыздарымен байланысады және ақуыздармен байланысатын метотрексат уыттылығының жоғарылауына әкелуі мүмкін басқа препараттармен, мысалы, салицилаттармен, гипогликемиялық дәрілермен, диуретиктермен, сульфаниламидтермен, дифенилгидантоинмен, тетрациклиндермен, хлорамфениколмен, парааминобензой қышқылымен және қабынуға қарсы дәрілермен бір мезгілде қолданғанда ығыстырып шығарылуы мүмкін.

Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар, пиразолды қатарға жататын препараттар және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар

Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар (ілемктік диуретиктер сияқты) және пиразол қатарының препараттары (фенилбутазон) метотрексат шығарылуын төмендетеді және оның плазмадағы концентрациясын арттыруы, осылайша, гематологиялық уыттылығының артуына әкелуі мүмкін. Уыттылығының арту қаупі метотрексатты қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен немесе салицилаттармен біріктірген кезде пайда болады.

Сүйек кемігіне әсер ететін дәрілік заттар

Сүйек кемігіне әсер ететін (соның ішінде жағымсыз әсер ретінде) препараттарды (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) қолданған жағдайда қан түзілуінің бәсеңдеуі мүмкін екенін ескеру қажет.

Фолий қышқылының тапшылығын тудыратын дәрілік препараттар

Фолий қышқылының тапшылығын туындататын препараттарды бір мезгілде қабылдау (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм-сульфаметоксазол) метотрексаттың уытты әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін. Сондықтан фолий қышқылының тапшылығы болған кезде ерекше сақ болу ұсынылады.

Құрамында фолий қышқылы немесе фолиний қышқылы бар препараттар

Дәрумен препараттар немесе құрамында фолий, фолиний қышқылдары бар басқа препараттар немесе оның туындылары метотрексаттың тиімділігін төмендетуі мүмкін.

Ревматизмге қарсы басқа дәрілер

Ревматизмге қарсы басқа дәрілік заттармен (алтын препараттары, пеницилламин, гидроксихлорокин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) бірге тағайындау, әдетте, метотрексаттың уытты әсерлерінің артуына әкелмейді.

Сульфасалазин

Метотрексатты сульфасалазинмен біріктіру метотрексат тиімділігін арттырып, соның нәтижесі ретінде, сульфасалазиннің фоллий қышқылы синтезін тежеуімен байланысты жағымсыз әсерлерді күшейтуі мүмкін, алайда мұндай жағымсыз әсерлер бірқатар зерттеулер барысында жекелеген сирек жағдайларда ғана байқалды.

Меркаптопурин

Метотрексат плазмадағы меркаптопурин концентрациясын арттырады, осыған орай, біріктірілген ем кезінде дозаларды түзету қажет болуы мүмкін.

Протонды сорғыш тежегіштері

Протонды насос тежегіштерін (омепразол немесе пантопризол сияқты) бір мезгілде тағайындағанда өзара әрекеттесуге әкелуі мүмкін. Метотрексат пен омепразолды бір мезгілде қолдану метотрексаттың шығарылу уақытын арттырады. Пантопризолмен біріктірілген кезде метотрексат метаболиті – 7-гидроксиметотрексат шығарылуы төмендеген бір жағдай жөнінде хабарланған, ол миалгиямен және дірілдеумен қатар жүрген.

Теофиллин

Метотрексат теофиллиннің клиренсін азайтуы мүмкін; метотрексатпен бір мезгілде қолданғанда теофиллиннің концентрациясы қадағалануы тиіс.

Құрамында кофеин мен теофиллин бар сусындар

Метотрексатпен емдеу кезінде құрамында кофеин мен теофиллин бар сусындарды (кофе, құрамында кофеині бар 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 6 ай бойына контрацепцияның тиімді әдісін пайдалануы тиіс (4.4 бөлімін қараңыз). 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.

Ерлердегі контрацепция

Шәуһетте метотрексаттың бар-жоғы 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

Метотрексатты 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 репродуктивті уыттылықты, әсіресе жүктіліктің бірінші триместрі кезінде көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз).

Метотрексат жүктілік кезінде әсер еткен жағдайда өздігінен болатын түсіктің қаупі жоғарылауын, жүктілікте жатырышілік 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, Методжект® бала емізу кезінде қолдануға болмайды (4.3 бөлімін 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 (шаршау және бас айналу сияқты) симптомдар дамуының ықтималдығына байланысты Методжект автомобильді және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне аздан орташаға дейін әсер ететін дәрілік зат саналады.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Метотрексаттың ең ауыр жағымсыз реакцияларына сүйек кемігінің бәсеңдеуі, өкпе уыттылығы, гепатоуыттылық, нефроуыттылығы, нейроуыттылық, тромбозмболиялық құбылыстар, анафилаксиялық шок және Стивенс-Джонсон синдромы жатады.

Метотрексатты енгізу кезінде көбірек таралған (өте жиі) бақыланатын жағымсыз реакциялар асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар, мысалы, стоматит, диспепсия, іштің ауыруы, жүрек айну, тәбеттің жоғалуы және бауырдың функционалдық сынамаларының ауытқуы, атап айтқанда, АлАТ, АсАТ, билирубин, сілтілі фосфатаза көрсеткіштерінің ұлғаюы болып табылады. Басқа таралған (жиі) жағымсыз реакцияларға лейкопения, анемия, тромбопения, бас ауыруы, шаршау, ұйқышылдық, пневмония, интерстициальді альвеолит / пневмонит, көбінесе эозинофилия, ауыз қуысының ойық жаралары, диарея, экзантема, эритема және қышыну жатады.

Ең елеулі жағымсыз реакциялар – қан түзу жүйесін және асқазан-ішек бұзылыстарын бәсеңдетуі.

Келесі жіктеу жағымсыз реакцияларды олардың пайда болу жиілігі тәртібімен ұйымдастыру үшін қолданылады:

Өте жиі (1/10 бастап), жиі (1/100 - <1/10 дейін), жиі емес (1/1000 - <1/100 дейін), сирек (1/10 000 - <1/1000 дейін), өте сирек (<1/10 000), белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес)

Инфекциялар және паразиттік аурулар

Жиі емес: фарингит.

Сирек: инфекция (оның ішінде белсенді емес созылмалы инфекциялардың қайта белсенуі), сепсис, конъюнктивит.

Жаңа түзілімдер (қатерсіз және қатерлі, кисталарды және полиптерді қоса, нақтыланбаған жаңа түзілімдер

Өте сирек: лимфома («Сипаттамасын» төменнен қараңыз).

Қан тасымалы және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі: лейкопения, анемия, тромбопения.

Жиі емес: панцитопения.

Өте сирек: агранулоцитоз, сүйек кемігі функциясының ауыр бәсеңдеуі, лимфопролиферациялық бұзылулар («Сипаттамасын» төменнен қараңыз).

Белгісіз: эозинофилия.

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар.

Сирек: аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, гипогаммаглобулинемия.

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулары

Жиі емес: қант диабетінің дебюті.

Психика бұзылулары

Жиі емес: депрессия, сананың шатасуы.

Сирек: көңіл күй өзгеруі.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі: бас ауыру, шаршау сезімі, ұйқышылдық.

Жиі емес: бас айналу.

Өте сирек: ауыру, бұлшықет әлсіздігі немесе парестезия / гипестезия, дәм сезудің бұзылуы (темір тату), құрысулар, менингизм, жедел асептикалық менингит, салдану.

Белгісіз: энцефалопатия / лейкоэнцефалопатия.

Көру мүшесі тарапынан бұзылулар

Сирек: көру бұзылыстары.

Өте сирек: көрудің бұзылуы, ретинопатия.

Жүрек тарапынан бұзылулар

Сирек: перикардит, перикардальді жалқык, жүрек тампонадасы.

Тамыр тарапынан бұзылулар

Сирек: артериялық гипотензия, тромбоэмболиялық асқынулар.

Тыныс алу органдары, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар

Жиі: пневмония, интерстициальді альвеолит / қатарлас эозинофилиямен жиі пневмония.

Потенциалды ауыр интерстициальді пневмония симптомдары: өнімсіз құрғақ жөтел, еңтігу және қызба.

Сирек: Pneumocystis jirovecii туындаған өкпе фиброзы, пневмония, еңтігу және бронх демікпесі, плевралық жалқық.

Белгісіз: мұрыннан қан кету, өкпенің альвеолярлық қан кетулері.

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Өте жиі: стоматит, диспепсия, жүрек айнуы, тәбет жоғалту, іш ауыруы.

Жиі: ауыз қуысындағы ойық жаралар, диарея.

Жиі емес: асқазан-ішек жолының ойық жаралары және қан кетулер, энтерит, құсу, панкреатит.

Сирек: гингивит.

Өте сирек: гематемезис, мелена, уытты мегаколон.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар (4.4 бөлімін қараңыз)

Өте жиі: бауыр функциясы сынамаларының ауытқуы (АЛАТ, АСАТ деңгейінің, сілтілік фосфатаза және билирубиннің деңгейі жоғарылауы).

Жиі емес: цирроз, фиброз және бауырдың майлы дистрофиясы, сарысу альбуминінің төмендеуі.

Сирек: жедел гепатит.

Өте сирек: бауыр жеткіліксіздігі.

Тері және тері асты шелі аурулары

Жиі: экзантема, эритема, тері қышынуы.

Жиі емес: фотосенсибилизация, шаштың түсуі, ревматизмдік түйіндердің ұлғаюы, терінің ойық жарасы, белдемелі теміреткі, васкулит, терідегі герпес тәрізді бөртпелер, есекжем.

Сирек: пигментацияның ұлғаюы, безуелер, петехиялар, эххимоздар, аллергиялық васкулит.

Өте сирек: Стивен-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы), тырнақ пигментациясының өзгеруінің артуы, жедел паронихиялар, фурункулез, телеангиэктазиялар.

Белгісіз: терінің эксфолиациясы / эксфолиативті дерматит.

Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар

Жиі емес: артралгия, миалгия, остеопороз.

Сирек: компрессиондық сынулар.

Белгісіз: жақ сүйектің остеонекрозы (лимфопрлиферациялық бұзылуларға қатысты салдарлы).

Бүйрек және несеп шығару жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі емес: қуықтың қабынуы мен ойық жаралануы, бүйрек функциясының бұзылуы, несеп шығару бұзылулары.

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

Белгісіз: протеинурия.

Ұрпақ өрбіту жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі емес: қынаптың қабынуы мен ойық жаралануы.

Өте сирек: либидо жойылуы, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, етеккір оралымының бұзылуы, қынаптық бөліністер.

Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар

Сирек: қызба, жараның нашар жазылуы.

Өте сирек: бұлшықет ішіне немесе тері астына тағайындағанда енгізу орнының оқшау зақымдануы (стерильді абсцестің пайда болуы, липодистрофия).

Жиілігі белгісіз: астения, инъекция орнының некрозы, ісіну.

Таңдалған жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Жағымсыз әсерлердің жиілігі мен ауырлығы дозасына және қолдану жиілігіне байланысты. Алайда, ауыр жағымсыз әсерлері метотрексатты тіпті төмен дозаларда қолдануда да пайда болуы мүмкін, сондықтан метотрексатты қолданатын пациенттер үнемі және қысқа уақыт аралығында медициналық тексеруден өтіп тұруы керек.

Лимфома/ лимфопролиферациялық бұзылулар: бірқатар жағдайларда метотрексатпен емді тоқтатқаннан кейін жойылатын лимфомалардың және басқа лимфопролиферациялық бұзылулардың туындауының жекелеген жағдайлары туралы хабарланды.

Метотрексатты тері астына қолданғанда жергілікті жағымдылығы жақсы. Тек қана емдеу барысында азайған жеңіл жергілікті тері реакциялары анықталған (мысалы, енгізген орынның күйдіру сезімі, эритема, домбығу, түстің өзгеруі, қышыну, қатты қышыну, ауырсыну).

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеу ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

www.ndda.kz

4.9 Артық дозалануы

Артық дозалану симптомдары

Метотрексаттың уытты әсері негізінен қан түзу жүйесі тарапынан көрініс береді.

Артық дозалану жағдайындағы емі:

Кальций фолинаты метотрексаттың уытты әсерін бейтараптандыруға арналған спецификалық антидот болып табылады. Байқаусызда артық дозаланған жағдайда метотрексат енгізілгеннен кейінгі алғашқы сағат ішінде вена ішіне немесе бұлшықет ішіне метотрексат дозасына тең немесе одан артық дозада кальций фолинаты енгізілуі тиіс, ары қарай, кальций фолинатын енгізу қан сарысуындағы метотрексаттың 10^{-7} моль/л-ден төмен деңгейіне жеткенше жалғастырылуы тиіс.

Едәуір артық дозаланған жағдайда метотрексаттың және/немесе оның метаболиттерінің бүйрек өзекшелеріндегі преципитациясын болдырмау үшін организмді гидратациялау және несепті сілтілендіру жүргізіледі. Гемодиализ бен перитонеальді диализ метотрексаттың шығарылуын жеделдетпейді. Жоғары жылдамдықтағы диализ аппаратын қолданып, үзік-үзік (кезеңдік) гемодиализ жүргізу тиімді екендігі хабарланған.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Иммуносупрессанттар. Басқа иммуносупрессанттар. Метотрексат.

АТХ коды: L04AX03

Әсер ету механизмі

Метотрексат фоллий қышқылының антагонисі болып табылады және антиметаболиттер ретінде де белгілі цитоуытты дәрілер класына жатады. Ол ДНҚ синтезіне кедергі келтіре отырып, дигидрофолаттардың редуктазаларын бәсекелі тежеу арқылы әрекет етеді. Псориазды, псориаздық артритті және созылмалы полиартритті емдеуде метотрексат тиімділігінің: препараттың қабынуға қарсы немесе иммуносупрессорлық әсерімен жүзеге асатыны; сондай-ақ бұл әсер етулер қабынған бөліктердегі метотрексат туғызған аденозиннің жасушадан тыс концентрациясының жоғарылауына қандай дәрежеде ықпал ететіні әлі күнге дейін анықталмаған.

Халықаралық клиникалық ұсынымдарда метотрексаттың Крон ауруы бар, иммунитетті модуляциялайтын азатиоприн (AZA) немесе 6-меркаптопурин (6 МП) сияқты бірінші желілі дәрілермен емдеуді көтере алмайтын немесе емге жауап бермейтін пациенттер үшін екінші желілі препарат ретінде пайдаланылғаны айтылады.

Крон ауруы үшін жинақталған дозалардағы метотрексатпен жүргізілген зерттеулерде байқалған жағымсыз құбылыстар, метотрексаттың бұрыннан белгілісінен басқа қауіпсіздік бейінін көрсетпеген. Сондықтан Крон ауруын емдеу үшін метотрексатты басқа ревматизмдік және ревматизмдік емес көрсетілімдерінде пайдаланғандағы сияқты сақтық шараларын қадағалау керек (4.4 және 4.6-бөлімдерді қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Ішке тағайындалғанда метотрексат асқазан-ішек жолы арқылы сіңіріледі. Төмен дозалармен (дене беткейінің 7.5 және 80 мг/м² арасында) емдегенде метотрексат биожетімділігі, орта есеппен, 70 %-ға жуық құрайды, бірақ сіңірілуі әр адамдар арасында, бір ғана науқаста да әртүрлі уақытта (25-100 %) едәуір ауытқуы мүмкін. Қандағы ең жоғары концентрациясына 1-2 сағаттан соң жетеді. Биожетімділігі тері астына енгізу кезінде 100 %-ға жуықты құрайды.

Таралуы

Метотрексаттың 50% - ға жуығы плазма ақуыздармен байланысады.

Тіндерде таралғаннан кейін полиглутаматтар түріндегі метотрексаттың жоғары концентрациялары бауырдан, бүйректен, әсіресе, көкбауырдан табылады, онда метотрексат бірнеше апта немесе тіпті ай бойы сақталуы мүмкін.

Шағын дозаларда қолданғанда метотрексат тым аз мөлшерлерде ғана жұлын сұйықтығына өтеді.

Жартылай шығарылу кезеңі орта есеппен 6-7 сағат құрайды және жоғары ауытқымалылығымен (3-17 сағат) сипатталады. Қосымша таралу көлемі (плевралық жалқықтың, асциттің болуы) бар пациенттерде жартылай шығарылу уақыты орташа мәнінен 4 есе асып кететін шамаларға дейін ұзаруы мүмкін.

Биотрансформациясы

Енгізілген дозасының 10 %-ға жуығы бауырда метаболизденеді, негізгі метаболиті – 7-гидроксиметотрексат.

Шығарылуы

Көбінесе өзгермеген күйде бүйрек арқылы шумақтық сүзіліс және проксимальді өзекшелерде белсенді секрециямен шығарылады.

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

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарда препараттың шығарылуы едәуір баяулаған.

Бауыр функциясы жеткіліксіздігінде метотрексаттың баяу шығарылуы жөнінде деректер жоқ.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жануарларға жүргізілген зерттеулер метотрексаттың фертильділікті төмендететінін, эмбрио - және фетоуыттылығы мен тератогендік әсері бар екенін көрсетті. Метотрексат in vivo және in vitro мутагендік әсер етеді. Кәдімгі канцерогендік зерттеулер жүргізілмегендіктен және кеміргіштердегі созылмалы уыттылық туралы зерттеулер деректері қайшылықты болғандықтан, метотрексат адам үшін оның канцерогенділігіне қатысты жіктелмеген болып саналады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Натрий хлориді

Натрий гидроксиді рН реттеу үшін

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздігі

Үйлесімділігін зерттеу болмаған жағдайда осы дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

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

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

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 немесе 30 мг/0,60 мл-ден полимер жабыны бар немесе полимер жабыны жоқ, полимер қондырмасымен, резеңке тығынмен жабылған, бейтарап түссіз шыныдан (I ЕФ*типі) жасалған тері астына енгізуге арналған интеграцияланған инесі бар көлемі 1 мл шприцте, пішінді ұяшықты қаптамаға қапталған. Шприцке заттаңбаны айналдыру үшін шетінің желімі ажыратылып алынатын заттаңба жапсырылған. ПВХ/қағаздан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада бір шприцтен медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қаптамаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Жұмыс істеу және утилизация тәсілі жергілікті талаптарға сәйкес басқа цитоуытты препараттарға сәйкес келуі тиіс. Жүкті медицина қызметкерлері Методжект препаратымен жұмыс істемеуі тиіс.

Метотрексат теріге немесе шырышты қабықтарға тимеуі тиіс. Тиген жағдайда зақымдалған жерді дереу судың мол мөлшерімен жуу керек.

Тек бір реттік пайдалануға арналған

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

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

medac GmbH

Театрштрассе 6, 22880 Ведель Германия

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

contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек: «медак фарма» ЖШС, Алматы қ., 050060, Гагарин к-сі 309, 55 кенсе, тел / факс: +7 273962037, e-mail: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ -5№ 020252, 020253, 020254, 020255, 020256, 020257, 020258, 020259, 020260, 020261

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 10.12.2013

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 26.09.2018

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады <http://www.ndda.kz>