

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 жылғы «11» қарашаның
№ N024592, N024596, N024599,
N024600 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Метотрексат-Келун-Казфарм**

Саудалық атауы

Метотрексат-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Метотрексат

Дәрілік түрі, дозасы

Инъекцияға арналған ерітінді 7,5 мг/0,75 мл, 10 мг/1 мл, 15 мг/1,5 мл, 20 мг/2 мл.

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Антинеопластикалық препараттар. Антиметаболиттер. Фолий қышқылының аналогтары. Метотрексат.

АТХ коды L01BA01

Қолданылуы

- ересек пациенттердегі ауыр өтетін белсенді ревматоидты артритте;
- қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың (КҚСП) тиімділігі жеткіліксіз болғанда белсенді түрдегі ауыр ювенильді созылмалы артриті бар пациенттердегі полиартритте;
- әдеттегі емге жауап бермейтін ересек пациенттердегі псориаздың жайылған ауыр түрлерінде, әсіресе түйінді типінде және ересек пациенттердегі псориаздық артритте.

Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- метотрексатқа және/немесе препараттың кез келген басқа қосымша затына жоғары сезімталдық;

- бауыр функциясының жедел жеткіліксіздігі, сарысудағы билирубин деңгейі 5 мг/дл-ден (85.5 ммоль/л) көп;
- шамадан тыс алкоголь тұтыну;
- бүйректің айқын жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі минутына 30 мл-ден аз);
- анамнезде сүйек кемігінің гипоплазиясы, лейкопения, тромбоцитопения немесе айқын анемия сияқты қан түзудің бұзылулары;
- туберкулез, АИТВ сияқты күрделі, жедел немесе созылмалы инфекциялар немесе басқа иммунтапшылығы синдромдары;
- ауыз қуысының ойық жарасы және асқазан-ішек жолының айқындалған белсенді түрдегі ойық жара ауруы;
- жүктілік, лактация кезеңі;
- тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинация
- 3 жастан кіші балалар

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Алкоголь, гепатоуытты және гематоуытты дәрілік препараттар

Ұдайы алкоголь тұтыну және гепатоуытты препараттарды метотрексатпен бір мезгілде қолдану метотрексат гепатоуыттылығының көрініс беру қаупін арттырады. Басқа да гепатоуытты препараттар (мысалы, лефлуномид) қолданатын пациенттерді мұқият қадағалап отыру қажет. Бұл сондай-ақ қан түзуді бәсеңдететін препараттарды (лефлунамид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды) бір мезгілде тағайындау жағдайларына қатысты, ол метотрексаттың гематоуыттылығының даму қаупін ұлғайтады. Лефлуномидті және метотрексатты бір мезгілде тағайындағанда панцитопения және гепатоуыттылық қаупі артады.

Метотрексатпен және ретиноидтармен (мысалы, ацитретин, атретинат) біріктіріп емдеу гепатоуыттылық қаупін арттырады.

Ішке қабылдауға арналған антибиотиктер

Ішке қабылданатын антибиотиктер (тетрациклиндер, хлорамфеникол және АІЖ-ға нашар сіңетін әсер ету ауқымы кең антибиотиктер) метотрексаттың сіңуін төмендетуі және ішектегі қалыпты микрофлораның немесе бактериялық метаболизмнің басылуы салдарынан оның метаболизмін бұзуы мүмкін.

Антибиотиктер

Пенициллиндер, гликопептидтер, сульфаниламидтер, ципрофлоксацин, цефалотин сияқты антибиотиктер жекелеген жағдайларда метотрексаттың бүйрек арқылы шығарылуын төмендетуі мүмкін, бұл оның плазмадағы концентрациясының артуына және, осылайша, гематологиялық және асқазан-ішектік уыттылықтың көрініс беру қаупіне әкеледі.

Плазма ақуыздарымен байланысуы жоғары дәрежедегі дәрілік препараттар

Метотрексат плазма ақуыздарымен байланысады және ол ақуыздармен байланысқан басқа препараттармен, мысалы, салицилаттармен, гипогликемиялық дәрілермен, диуретиктермен, сульфаниламидтермен, дифенилгидантоинмен, тетрациклиндермен, хлорамфениколмен,

асқазанның қышқылдылығын төмендететін парааминобензой қышқылымен және бір мезгілде қолданғанда метотрексаттың уыттылығын арттыруға әкелуі мүмкін қабынуға қарсы препараттар тобының препараттарымен ығыстырылуы мүмкін.

Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар, пиразолды қатардың препараттары және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар

Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар (ілімдік диуретиктер сияқты) және пиразолды қатардың препараттары (фенилбутазон) метотрексаттың шығарылуын төмендетеді және оның плазмадағы концентрациясының артуына және, осылайша, гематологиялық уыттылығының артуына әкелуі мүмкін. Уыттылықтың арту қаупі метотрексатты қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен немесе салицилаттармен біріктірген кезде туындайды.

Сүйек кемігіне әсер ететін дәрілік препараттар

Сүйек кемігіне әсер етуге (соның ішінде жағымсыз әсері ретінде) қабілетті препараттарды (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) қолданған жағдайда қан түзудің бәсеңдеу ықтималдылығын ескеру қажет.

Фолаттардың тапшылығын туындатуға қабілетті препараттар

Мұндай препараттарды (мысалы, сульфаниламидтерді, триметоприм-сульфаметоксазолды) бір мезгілде тағайындау метотрексат уыттылығының артуына әкелуі мүмкін. Сондықтан фоллий қышқылы тапшылығының дамуына жол бермеу үшін мұндай препараттарды тағайындағанда аса сақтық таныту ұсынылады.

Ревматизмге қарсы басқа да дәрілік заттар

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

Сульфасалазин

Метотрексаттың сульфасалазинмен біріктірілімі метотрексаттың тиімділігін арттыруы мүмкін және, нәтижесі ретінде, фоллий қышқылы синтезінің сульфасалазинмен тежелуімен байланысты жағымсыз әсерлері күшеюі мүмкін. Алайда мұндай жағымсыз әсерлер бірқатар зерттеулер барысында тек жеке сирек жағдайларда ғана байқалды.

Меркаптопурин

Метотрексат плазмадағы меркаптопурин концентрациясын арттырады, сондықтан біріктірілген емде дозаларды түзету қажет етілуі мүмкін.

Протонды помпа тежегіштері

Протонды насос тежегіштерін (омепразол, пантопразол) бір мезгілде тағайындағанда метотрексаттың шығарылуы өзгеруі мүмкін. Метотрексатты және омепразолды бір мезгілде қолдану метотрексаттың шығарылу уақытын арттырады. Метотрексаттың метаболиті – 7-гидроксиметотрексаттың шығарылуы төмендеген бір жағдай жөнінде мәлімделді, бұл миалгиямен және дірілмен қатар жүрді.

Теофиллин

Метотрексат теофиллиннің клиренсін төмендетуі мүмкін, осыған байланысты метотрексатпен бір мезгілде қолданған кезде теофиллиннің концентрациясы бақылануы тиіс.

Құрамында кофеин- және теофиллині бар сусындар

Метотрексатпен емдеу кезінде құрамында кофеин- және теофиллин бар сусындарды (кофе, құрамында кофеин бар сусындар, кара шай) көп мөлшерде қолдануға жол бермеген жөн.

Дәрумендік препараттар және құрамында фолий қышқылы бар басқа да дәрілік заттар немесе олардың туындылары метотрексаттың емдік әсерін төмендетуі мүмкін.

Арнайы ескертулер

Тек бір реттік пайдалануға ғана арналған. Жалпы емдеу ұзақтығын дәрігер белгілейді. Метотрексатты пероральді қолданудан парентеральді енгізу тәсіліне ауыстырғанда, әртүрлі қолдану тәсілдерінде препараттың биожетімділігінің айырмашылықтары бар болатындықтан, дозаларын төмендету қажет болуы мүмкін.

Препаратты тағайындаған кезде фолий қышқылының препараттарын бір мезгілде тағайындау мәселесін емдеудің бұрыннан бар стандарттарына сәйкес қарастырған жөн.

Пациенттер препаратты күн сайын емес, аптасына бір рет қолдану керектігі жөнінде нақты хабардар болуы тиіс. Метотрексатпен емделіп жүрген пациенттерді, ықтимал уытты әсер ету белгілерін және жағымсыз реакцияларды барынша аз кідіріспен анықтап, баға беру үшін, тиісінше қадағалауды жүзеге асырған жөн. Метотрексатты жеткілікті білімі және метаболизмге қарсы ем жүргізу тәжірибесі бар маман-дәрігер ғана тағайындауы тиіс. Ауыр, немесе фатальді жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін болғандықтан, дәрігер ықтимал қаупінен және ұсынылатын қауіпсіздік шараларынан пациенттерді толық хабардар етуі тиіс.

Метотрексаттың теріге және шырышты қабықтарға тиіп кетуіне жол бермеген жөн. Препарат теріге және шырышты қабықтарға тиіп кеткен жағдайда оларды судың мол мөлшерімен дереу шаю керек.

Ұсынылатын зерттеулер және қауіпсіздік шаралары

Метотрексатпен емдеуді бастар немесе қайта жаңғыртар алдында: тромбоциттер деңгейін анықтаумен бірге қанға толық жалпы талдау; бауыр ферменттерінің, билирубиннің, сарысулық альбуминнің мәндерін анықтаумен бірге қанға биохимиялық талдау; кеуде қуысына рентгенологиялық тексеру, бүйрек функциясына зерттеу жүргізілуі тиіс. Қажет болғанда – туберкулезге және гепатитке тестілер.

Емдеу кезінде (емдеудің алғашқы алты айында кем дегенде айына бір рет, әрі қарай – кем дегенде үш айда бір рет). Дозаны арттырған кезде өте жиірек бақылау қажеттілігі жөніндегі мәселе шешілуі тиіс:

1. Ауыз бен жұтқыншақтың шырышты қабығын тексеру.

2. *Тромбоциттер деңгейін анықтаумен бірге қанға толық талдау.* Метотрексат әсерінен гемопоэздің басылуы кенеттен болуы мүмкін, соның ішінде препаратты аз дозаларда қолданғанда. Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны едәуір төмендейтін кез келген жағдайда метотрексатпен емдеуді дереу тоқтату және адекватты демеуші ем жүргізу қажет. Пациенттерге ықтимал инфекциялардың кез келген белгілері және симптомдары жөнінде мәлімдеуге кеңес берілуі тиіс. Бір мезгілде гематоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) қолданып жүрген пациенттер, қан көрсеткіштері мен тромбоциттер санын тексеру үшін, мұқият бақылануы тиіс.

3. *Бауыр функциясын зерттеу:* бауырға ықтимал уытты ықпалын анықтауға ерекше көңіл бөлінуі тиіс. Тиісті талдаулар жүргізу барысында немесе биопсия кезінде емдеуді бастағанға дейін болған немесе емдеу үдерісінде дамыған бауыр функциясы бұзылулары анықталған жағдайда ем басталмауы, немесе тоқтатылуы тиіс. Әдетте емдеу үдерісінде дамыған бұзылулар метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін екі апта ішінде қалыпқа келеді, содан кейін емдеу дәрігердің қарастыруымен қайта жаңғыртылуы мүмкін. Метотрексатты ревматологиялық көрсетілімдері бойынша қолданғанда гепатоуыттылықты бақылау үшін бауыр биопсиясын жүргізудің қажеттілігі жоқ.

Псориазда емделуге дейін және ем кезінде бауыр биопсиясын жасау қажеттілігі жөнінде біржақты пікір жоқ. Гепатоуыттану әсерін тиісінше анықтау мақсатында дағдылы бауыр сынамаларын жүргізу және коллаген III пропептидін анықтау сияқты әріқарай жалғасатын зерттеулер керек. Шешім пациенттерде жекелей қабылдануы және әсіресе, шамадан тыс алкоголь тұтыну, бауыр ферменттері деңгейінің тұрақты жоғарылауы, анамнездегі бауыр аурулары, отбасында тұқым қуалайтын бауыр ауруларының болуы, қант диабеті, семіздік, гепатоуытты препараттар қолдану және 1,5 г және одан көп жинақталатын дозаға жеткізу үшін метотрексатпен ұзақ уақыт емделу сияқты қауіп факторларының бар/жоғы ескерілуі тиіс.

Қан сарысуындағы «бауыр» ферменттерін бақылау: пациенттердің 13-20%-да трансаминазалардың қалыпты деңгейінің 2-3 есе транзиторлы түрде жоғарылағаны жөнінде мәлімделді. «Бауыр» ферменттерінің деңгейі тұрақты жоғарылаған жағдайда дозаны төмендету немесе емдеуді тоқтату мәселесі қарастырылуы тиіс.

Емделу кезінде препараттың бауырға уытты әсерлері болатындықтан, анық қажет жағдайларды қоспағанда, пациенттер басқа гепатоуытты препараттарды бір мезгілде қолдануды тоқтата тұрғаны жөн; сондай-ақ алкогольді пайдалануға жол бермеуі немесе күрт шектеуі керек.

Басқа гепатоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) қолданып жүрген пациенттерде «бауыр» ферменттері деңгейін мұқият бақылаған жөн.

Осыған ұқсас шаралар гемопоэзді бәсеңдететін дәрілік заттарды (мысалы, лефлуномидті) бір мезгілде тағайындаған кезде қолданылуы тиіс. Бүйрек

функциясын бақылау бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне тест және несепке жалпы талдау жүргізу арқылы жүзеге асырылуы тиіс: өйткені метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылады, бүйрек функциясы жеткіліксіз болған жағдайда плазмада метотрексат деңгейі жоғарылайды деп күтіледі, бұл күрделі жағымсыз әсерлердің көрініс беруіне әкеп соғуға қабілетті.

Бүйрек функциясы ықтимал төмендеген жағдайларда (мысалы, егде жастағы пациенттерде) бақылайтын тексерулерді жиі жүргізген жөн. Сондай-ақ бұл метотрексаттың, бүйректің зақымдануына әкелуге қабілетті препараттардың (мысалы, ҚҚСП), сондай-ақ қан түзу жүйесіне ықпалы етуге қабілетті препараттардың шығарылуына ықпалын тигізетін препараттарды бір мезгілде тағайындаған жағдайларға қатысты.

Дегидратация да метотрексаттың уыттылығын күшейтуі мүмкін.

4. Тыныс алу жүйесін зерттеу

Препаратты қабылдау кезінде мүмкін болатын өкпе функциясы бұзылуларының болуына қатысты пациенттерден үнемі сұрап отыру және қажет болған жағдайда өкпе функциясын бағалау үшін тест жүргізіп отыру міндетті болып табылады. Қан эозинофилиясымен жиі байланысты жедел немесе созылмалы интерстициальді пневмониттің дамуы және өліммен аяқталатын бірқатар жағдайлар туралы да хабарламалар алынған. Интерстициальді пневмониттің типтік симптомдары диспноэ, жөтел (әсіресе құрғақ өнімсіз), кеуденің ауыруы және қызбаны қамтиды. Пациенттер әрбір келген сайын осы симптомдардың пайда болуын мұқият бақылап отыру қажет. Пациенттерді пневмониттің даму қаупі туралы хабардар ету керек. Тұрақты жөтел немесе ентігу пайда болған жағдайда дереу дәрігерге қаралу ұсынылады.

Сонымен қатар, ревматизмдік және басқа аутоиммундық аурулар кезінде метотрексатты қолдану аясында өкпенің альвеолярлық геморрагиясының даму жағдайлары туралы хабарланған. Бұл жағымсыз реакция васкулитпен және басқа да қатар жүретін аурулармен байланысты болуы мүмкін. Өкпеден альвеолярлық қан кету күдігі кезінде диагнозды растау үшін шұғыл тексеру жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек.

5. Метотрексат *иммундық жүйеге* ықпалын тигізіп, вакцинацияға реакцияны нашарлатуы және иммунологиялық тестілердің нәтижелеріне әсерін тигізуі мүмкін. Аурудың өршуі мүмкін екендігіне байланысты, (Herpes zoster, туберкулез, В немесе С гепатиті) өршу кезеңінен тыс созылмалы инфекциялық аурулары бар пациенттерде препаратты қолданған жағдайда аса сақтық қажет етіледі. Тірі вакциналармен иммунизациядан бас тарту қажет.

Метотрексаттың төмен дозаларын қолданып жүрген пациенттерде қатерлі лимфомалар пайда болуы мүмкін; мұндай жағдайларда емдеу тоқтатылуы тиіс. Лимфоманың кенеттен регрессиясы белгілері жоқ болғанда цитоуытты ем жүргізу қажет.

Сирек жағдайларда фоллий қышқылының антагонистерін (триметоприм, сульфаметоксазол) бір мезгілде тағайындаған кезде жедел мегалобластты

панцитопенияның дамығаны сипатталды.

Фотодерматиттер және күннен болған күйіктері метотрексатпен емдеу аясында қайта жаңғыруы мүмкін (қалған реакциялар). Псориаздық симптомдар ультракүлгін сәулелермен және метотрексатпен емдеудің бір мезгілде әсер етуінен күшеюі мүмкін.

Сұйықтықтың қосымша таралу көлемі бар (асцитте, плевралық жалқықта организмде сұйықтықтың патологиялық жиналуы) пациенттерде метотрексат баяу шығарылады. Асцит немесе плевралық жалқық метотрексат тағайындалғанға дейін дренаждалуы тиіс.

Диарея немесе ойық жаралы стоматит метотрексаттың уытты әсерінің салдары болуы мүмкін және емдеуді үзуді қажет етуі мүмкін, әйтпесе геморрагиялық энтерит дамуы және ішектің тесілуі салдарынан өліммен аяқталуы мүмкін.

Псориазда метотрексатпен емдеуге көрсетілім диагнозы биопсиямен расталғанда және дерматолог дәрігердің кеңесінен кейін, тұрақты, ауыр, емнің басқа түрлеріне төзімді үдеріспен шектеледі.

Онкологиялық науқастарды метотрексатпен емдеген кезде энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия жағдайлары тіркелді, олардың онкологиялық емес көрсетілімдері бар пациенттерді метотрексатпен емдеген кезде жоққа шығарылуы мүмкін емес.

Метотрексаттың осы дәрілік түрінің бір дозасында 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, бұл оны құрамында натрий жоқ деп санауға мүмкіндік береді.

Фертильділік

Метотрексат енгізу кезінде сперматогенезге және аналық бездердің жетілуіне ықпалын тигізуі мүмкін, сондықтан ұрықтану қабілетін төмендетуге қабілетті. Фертильділіктің төмендеуі әдетте қайтымды, метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін қалпына келеді. Сондықтан еркектердің спермасына криоконсервация жасау мүмкіндігін қарастыру ұсынылады. Әйелдер де, сонымен қатар еркектер де емдеудің бүкіл кезеңі ішінде және метотрексатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы қажет.

Жүктілік және лактация кезеңінде қолдану

Жүктілік кезінде және емшек емізу кезеңінде метотрексатты қолдануға болмайды. Метотрексатпен емдеуді бастағанға дейін жүктіліктің жоқтығын айғақтап алу қажет. Метотрексат эмбриоуыттылық білдіруі, жүктіліктің үзілуін және адамның шаранасында кемістіктің дамуын туындатуы мүмкін.

Метотрексат емшек сүтімен сәби үшін қаупі бар концентрацияда бөлініп шығады. Сондықтан емдеу емізу метотрексатты енгізуді бастағанға дейін және енгізу кезінде тоқтатылуы тиіс.

Жүкті медицина қызметкерлері Метотрексатпен жұмыс жасамауы және/немесе енгізбеуі тиіс.

Дәрілік заттың автокөлікті немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Метотрексатпен емдеу барысында орталық жүйке жүйесі тарапынан

симптомдар (шаршау сезімі, бас айналу) дамуы мүмкін болғандықтан, метотрексат автомобильді және потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне аздаған әсерден орташа әсерге дейін ықпалын тигізетін дәрілік зат деп есептеледі.

Қолдану бойынша ұсынымдар

Дозалау тәртібі

Ревматоидты артриті бар ересек пациенттер:

Препараттың ұсынылатын бастапқы дозасы тері астына, бұлшықет ішіне немесе вена ішіне **аптасына 1 рет 7,5 мг** метотрексатты құрайды. Аурудың айқындылығына және метотрексаттың жағымдылығына қарай доза біртіндеп (аптасына 2,5 мг-ден) арттырылуы мүмкін. Ең жоғары доза аптасына 25 мг-ден аспауы тиіс. 20 мг-ден асып кететін дозалары уытты жағымсыз әсерлер жиілігінің елеулі артуымен, әсіресе қан түзу функциясының бәсеңдеуімен қатар жүреді. Емдеуге берілетін жауап әдетте препаратты қолдана бастағаннан кейін 4-8 апта өткен соң басталады. Қалаған жауапқа қол жеткізгеннен кейін дозаны тиімді демеуші ең төмен дозаға дейін азайта бастаған жөн.

Ювенильді созылмалы артриттің полиартритті түрі бар 16 жасқа дейінгі балалар:

Метотрексат препаратының ұсынылатын дозасы **аптасына бір рет** дене беткейіне шаққанда 10-15 мг/м² құрайды. Емдеудің тиімділігі жеткіліксіз болғанда доза **аптасына бір рет** дене беткейіне шаққанда 20 мг/м² дейін арттырылуы мүмкін. Дәрілік препараттың дозасын арттыру дәрігерлік тексерулер жиілігін көбейтуді қажет етеді. Балаларда вена ішіне қолдану жөнінде деректер шектеулі болғандықтан, ювенильді артритте препаратты *бұлшықет ішіне* қолданған жөн. Ювенильді созылмалы артриті бар пациенттер балаларды және жасөспірімдерді емдеуге маманданған ревматологтың бақылауында болуы тиіс.

3 жасан кіші балаларда препаратты пайдалану, осы жас тобында препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі деректер шектеулі болғандықтан, ұсынылмайды.

Псориазы және псориаздық артриті бар пациенттер:

Емдеуді бастаудан апта бұрын жақпаушылық реакциясын анықтау үшін метотрексаттың 5-10 мг тест-дозасын тері астына енгізу ұсынылады. Ұсынылатын бастапқы доза - 7,5 мг метотрексатты аптасына 1 рет *тері астына, бұлшықет ішіне немесе вена ішіне*. Дозаны біртіндеп арттырған жөн, мұндайда ең жоғары доза көптеген жағдайларда аптасына 25 мг метотрексаттан аспауы тиіс. Жалпы алғанда, 20 мг-ден асатын дозалар, уытты әсерлер жиілігінің едәуір артуымен, әсіресе, қан түзу функциясының бәсеңдеуімен қатар жүреді. Емге жауап әдетте препаратты қолдана бастағаннан кейін 2-6 аптада соң басталады. Қалаған әсерге қол жеткізгеннен кейін доза тиімді демеуші өте төмен дозаға дейін төмендетілуі тиіс.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер:

Метотрексат бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс. Креатинин клиренсінің мәндеріне байланысты Метотрексат дозасын төмендегі кестеге сәйкес түзеткен жөн:

Креатинин клиренсі, мл/мин	Метотрексат дозасы (әдеттегі дозаның %-ы)
> 50	100 %
30-50	50 %
< 30	Метотрексатты қолдануға болмайды

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Қазіргі таңда немесе анамнезінде, әсіресе алкоголь қабылдаудан туындаған, бауырдың айқын аурулары бар пациенттерде Метотрексатты аса сақтықпен қолданған жөн. Билирубин деңгейі >5мг/дл (85,5мкмоль/л) метотрексатты қолдануға болмайды.

Егде жастағы пациенттер

Сақтықпен қолдану керек, бауыр мен бүйрек функцияларының жасқа орай төмендеуіне, сондай-ақ организмде фолаттар қорының азаюына байланысты дозаны көбіне төмендету жағына қарай түзету қажет

Организмінде патологиялық сұйықтық жиналған (плевралық жалқық, асцит) пациенттер

Метотрексаттың жартылай шығарылу уақыты, қалыппен салыстырғанда, 4 есеге дейін артуы мүмкін болғандықтан, организмде сұйықтықтың патологиялық жиналып қалуы орын алған пациенттерде дозаны төмендетуді, ал кейбір жағдайларда препарат қабылдауды тоқтатуды керек етеді.

Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар

Артық дозалану симптомдары: метотрексаттың уытты әсері негізінен қан түзу жүйесі тарапынан көрініс береді.

Емі: Метотрексаттың уытты әсерін бейтараптандыру үшін спецификалық антидотты – кальций фолинатын (мүмкіндігінше дереу) енгізу. Кездейсоқ артық дозаланғанда – метотрексатты енгізгеннен кейін алғашқы сағаттың ішінде метотрексат дозасына тең немесе одан асып кететін кальций фолинатының дозасы вена ішіне немесе бұлшықет ішіне енгізілуі тиіс. Әрі қарай, қажет болса, кальций фолинатын енгізу қан сарысуында метотрексат деңгейі 10^{-7} моль/л төменге жеткенше жалғастырылуы тиіс. Кездейсоқ артық дозаланған жағдайда метотрексат және/немесе оның метаболиттерінің бүйрек өзекшелерінде преципитациялануына жол бермеу үшін организмді гидратациялау және несепті сілтілендіру жүргізіледі, бұл метотрексаттың шығарылуын жылдамдатады. Гемодиализ және перитонеальді диализ метотрексаттың шығарылуын жылдамдатпайды. Жылдамдығы жоғары диализ аппаратын қолданумен үзілісті (мезгіл-мезгіл) гемодиализдің тиімділігі жөнінде мәлімделді.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкерден кеңес алу бойынша ұсынымдар

Препаратты метотрексатты қолдану тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс. Метотрексат **аптасына бір рет** енгізіледі. Пациент осы препараттың **аптасына бір рет** енгізілетінінен міндетті түрде хабардар болуы тиіс. Инъекция үшін аптаның белгілі бір күнін тағайындау ұсынылады.

ДП стандартты қолданғанда байқалатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және мұндай жағдайда қабылдауға тиісті шаралар (қажет болған жағдайда)

Жиілігі:

Өте жиі ($\geq 1/10$)

Жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Сирек ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Өте сирек ($< 1/10000$)

Белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес)

Метотрексатпен емдеудің жағымсыз әсерлерінің жиілігі мен ауырлығы дозаға және қолдану жиілігіне байланысты. Алайда ауыр жағымсыз әсерлер метотрексатты төмен дозаларда қолданған кезде де туындауы мүмкін, сондықтан метотрексатты қолданып жүрген пациенттер ұдайы және қысқа уақыт аралығында дәрігерлік тексерілуден өтуі қажет.

Асқазан-ішек жолы тарапынан

Өте жиі: стоматит, диспепсия, жүректің айнуы, тәбеттің жоғалуы, іштің ауыруы.

Жиі: ауыз қуысының ойық жарасы, диарея

Жиі емес: фарингит, энтерит, құсу

Сирек: асқазан-ішек жолының эрозивті-ойық жаралы зақымданулары, гингивит, панкреатит.

Өте сирек: гематемезис, мелена, уытты мегаколон

Тері жабындары және тері қосалқылары тарапынан

Жиі: экзантема, эритема, терінің қышуы

Жиі емес: фотосенсибилизация, таздану, ревматизм түйіндерінің ұлғаюы, васкулит, Herpes zoster, терінің ойық жаралары, теріде ұшық түріндегі бөртпелер, есекжем

Сирек: ұлғайған пигментация, акне, экхимоз, петехиялар

Өте сирек: Стивен-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз (Лайелла синдромы), тырнақ пигментациясының өзгерулері, жедел паронихиялар, фурункулез, телеангиоэктазиялар

Жалпы реакциялар және енгізген жердегі реакциялар

Сирек: анафилаксиялық шокқа дейінгі аллергиялық реакциялар; аллергиялық васкулит, қызба, конъюнктивит, инфекциялар, сепсис, жараның жазылуының нашарлауы, гипогаммаглобулинемия

Өте сирек: бұлшықет ішіне немесе тері астына тағайындағанда енгізген жерде стерильді абсцесс және липодистрофия

Жиілігі белгісіз: теріге қан құйылулар

Зат алмасуға ықпалы

Жиі емес: қант диабетінің дебюті

Жүйке жүйесі тарапынан

Жиі: бас ауыру, шаршау сезімі, ұйқышылдық

Жиі емес: бас айналу, сананың шатасуы, депрессия

Өте сирек: көрудің бұзылулары, ауыру, бұлшықет әлсіздігі немесе парездер, сөйлеу бұзылысы, аяқ-қол парестезиясы, дәм сезудің бұзылуы (ауыздың темір татуы) құрысулар, менингизм, салдану

Жиілігі белгісіз: лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия

Көру мүшелері тарапынан бұзылулар

Сирек: көру бұзылыстары (көздің жіті көрмеуі)

Өте сирек: ретинопатия, жарықтан қорқу, қыртысты соқырлық (жоғары дозаларда қолданғанда), көрудің бұзылуы

Бауыр тарапынан

Өте жиі: трансаминазалар дейгейінің жоғарылауы, билирубин деңгейінің жоғарылауы

Жиі емес: цирроз, бауыр фиброзы және майлы дегенерация, сарысулық альбуминнің азаюы

Сирек: жедел гепатит

Өте сирек: бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Жиілігі белгісіз: бауыр функциясының бұзылуы

Жүрек тарапынан

Сирек: перикардит, перикардальді жалқық, жүрек тампонадасы

Қантамырлар тарапынан

Сирек: гипотензия, тромбоэмболия

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзаларының бұзылулары

Жиі: пневмония, эозинофилиямен қатар жүретін өліммен аяқталуға дейін әкелетін интерстициальді альвеолит/пневмония. Потенциалды күрделі интерстициальді пневмония симптомдары: құрғақ өнімсіз жөтел, еңтігу және қызба. Осы симптомдар пайда болған кезде метотрексатпен емдеуді тоқтату және инфекцияның бар-жоқтығын анықтау қажет.

Сирек: өкпелік фиброз, өкпелік пневмоцистоз, өкпе функциясының жеткіліксіздігі, бронх деміпесі, плевралық жалқық

Жиілігі белгісіз: мұрыннан қан кету, альвеолярлық геморрагия

Қан түзу жүйесі тарапынан

Жиі: лейкопения, анемия, тромбоцитопения

Жиі емес: панцитопения

Өте сирек: агранулоцитоз, сүйек кемігі функциясының ауыр бәсеңдеуі.

Жиілігі белгісіз: эозинофилия

Несеп шығару жүйесі тарапынан

Жиі емес: қуықтың қабынуы және ойық жаралануы, несепті шығарудың ауыртуы, бүйрек функциясының бұзылуы, гематурия, гиперурикемия

Сирек: бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, олигурия, анурия, электролиттік теңгерімнің бұзылулары

Жиілігі белгісіз: протеинурия

Инфекциялық және паразиттік аурулар

Жиі емес: фарингит

Сирек: инфекциялар (белсенді емес созылмалы инфекциялардың реактивациясын қоса), сепсис, конъюнктивит

Ұрпақ өрбіту жүйесі тарапынан

Жиі емес: қынаптың қабынуы және ойық жаралануы

Өте сирек: жыныстық құштарлықтың төмендеуі, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, етеккір оралымының бұзылулары, қынаптан бөлінділердің бөлініп шығуы

Қанқа-бұлшықет жүйесі тарапынан

Жиі емес: артралгия, миалгия, остеопороз

Сирек: компрессиялық сыну

Жаңа түзілімдер (қатерсіз және қатерлі, дифференцияланбаған; полиптерді және кисталарды қоса)

Өте сирек: лимфомалардың пайда болуының жекелеген жағдайлары жөнінде мәлімделді, олар көп жағдайда метотрексат қабылдауды тоқтатқаннан кейін жойылды. Жақын арада жүргізілген зерттеулерде метотрексатпен емдеудің лимфомалар жағдайларының жиілігін арттыратындығы анықталған жоқ.

Психиканың бұзылуы

Жиі емес: депрессия, сананың шатасуы

Сирек: көңіл-күйдің өзгеруі

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлері) бойынша ақпараттық дерекқорға тікелей жүгіну керек

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun_reg@mail.ru

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Инъекцияға арналған 1 мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат - 10 мг метотрексат (сусыз),

қосымша заттар: 5.4 мг натрий хлориді, 3.488 мг натрий гидроксиді, 983.112 мг инъекцияға арналған су.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Сары түсті мөлдір ерітінді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инъекцияға арналған 0.75 мл, 1 мл, 1.5 мл, 2 мл ерітіндіден алюминий қалпақшаның көмегімен және алмалы-салмалы көк түсті пластмасса қақпақпен бекітілген резеңке тығыны бар, I типті түссіз шыны құтыда.

1 құтыдан медициналық қолдану жөнінде қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

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

Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Тіркеу куәлігінің иесі

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік затқа қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек а., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru