

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2024 ж. «14» \_\_\_\_ 05 \_\_\_\_  
№N074357, N074359, N074360, N074361,  
N074362, N074363, N074364, N074365,  
N074366, N074367 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

### 1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Методжект, тері астына енгізуге арналған 50 мг/мл ерітінді, 7.5 мг/0.15 мл, 10 мг/0.2 мл, 12.5 мг/0.25 мл, 15 мг/0.3 мл, 17.5 мг/0.35 мл, 20 мг/0.4 мл, 22.5 мг/0.45 мл, 25 мг/0.5 мл, 27.5 мг/0.55 мл, 30 мг/0.6 мл

### 2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

#### 2.1 Жалпы сипаттамасы

Метотрексат

#### 2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл ерітіндінің құрамында

*белсенді зат* - 50 мг метотрексат (метотрексат динатрий түрінде 54.84 мг).

*Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар*: натрий хлориді, натрий гидроксиді рН реттеу үшін

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

### 3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Тері астына енгізуге арналған ерітінді

Сары-қоңыр түсті мөлдір ерітінді.

### 4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

#### 4.1 Қолданылуы

- ересек пациенттердегі ревматоидты артрит
- қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) тиімділігі жеткіліксіз болғанда ауыр ювенильді идиопатиялық артриттің полиартикулярлы түрі
- псориаздың емдеуге келмейтін, мүгедектікке шалдықтыратын, фототерапия, PUVA, ретиноидтар сияқты басқа емге резистентті ауыр түрлері
- ересек пациенттердегі ауыр псориаздық артрит
- ересектердегі тиопуриндерге резистенттілік немесе оларды көтере алмай жағдайында 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, псориаздық артритті және Крон ауруын емдеуде Методжект (метотрексат) аптасына тек бір рет қана қолданылуы керек. Методжект (метотрексат) қолдану кезіндегі дозалаудағы қателер өліммен аяқталуды қоса алғанда, күрделі жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін. Осы бөлімдегі препараттың қысқаша сипаттамасын мұқият оқып шығу қажет.

Метотрексатты қолдану тәжірибесі бар және метотрексатпен емдеу қауіптерін толық түсінетін дәрігерлер метотрексатты тағайындауы тиіс. Препаратты тері астына енгізуді әдетте медицина мамандары жүзеге асыруы тиіс. Егер клиникалық жағдай мүмкіндік берсе, емдеуші дәрігер жекелеген жағдайларда пациентке препаратты тері астына өз бетінше енгізуге рұқсат беруі мүмкін. Пациенттер Методжекті өз бетінше енгізу үшін тері астына инъекцияның дұрыс техникасын үйренулері керек. Методжекті алғашқы өз бетінше тері астына енгізу дәрігердің тікелей бақылауымен жүргізілуі керек. Методжект **аптасына 1 рет** тері астына енгізіледі.

Пациентке препаратты **аптасына бір рет** қана қолдану керектігі туралы нақты хабарлау керек. Инъекция жүргізу үшін аптаның белгілі бір күнін тағайындау ұсынылады.

Метотрексаттың шығарылуы асцит немесе плевралық жалқық сияқты сұйықтықтың интерстициальді кеңістіктерде патологиялық жинақталуы бар пациенттерде төмендейді. Мұндай пациенттерге уыттылық мәніне және дозаны төмендетуге ерекше мұқият бақылау немесе кейбір жағдайларда метотрексатты енгізуді тоқтату талап етіледі (5.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

*Ревматоидты артриті бар ересек пациенттерде дозалануы*

Ұсынылатын бастапқы доза тері астына **аптасына бір рет 7.5 мг** метотрексатты құрайды. Аурудың белсенділігіне және метотрексаттың жағымдылығына қарай, бастапқы дозаны біртіндеп аптасына 2.5 мг-ға арттыруға болады. Әдетте, метотрексаттың апталық дозасы 25 мг-нан асырылмауы тиіс. Аптасына 20 мг-нан асатын дозалар жағымсыз реакциялардың едәуір артуымен, әсіресе қантүзілім функциясының тежелуімен байланысты. Емге жауапты, шамамен, 4–8 аптадан кейін күтуге болады. Қалаған емдік әсерге жеткеннен кейін метотрексат дозасын мүмкін деген ең төмен тиімді демеуші дозаға дейін бірте-бірте азайтылуы тиіс.

*Ювенильді идиопатиялық артриттің полиартрикулярлы түрі бар 16 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде дозалануы*

Метотрексаттың тері астына енгізуге ұсынылатын дозасы **аптасына бір рет** дене беткейі ауданына (ДБА) 10–15 мг/м<sup>2</sup> құрайды. Емдеу тиімділігі жеткіліксіз болған жағдайда апталық дозаны **аптасына бір рет** дене беткейі ауданына 20 мг/м<sup>2</sup> -ға дейін арттыруға болады. Дәрілік препараттың дозасын арттыру дәрігерлік бақылау жиілігін арттыруды талап етеді.

Ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттер балалар мен жасөспірімдерді емдеу саласына маманданған ревматологтың бақылауында болуы тиіс.

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

*Псориаз және псориаздық артриті бар пациенттерде дозалануы*

Метотрексаттың 5–10 мг тест-дозасын идиосинкрязиялық жағымсыз реакцияларды анықтау мақсатымен ем басталғанға дейін бір апта бұрын тері астына енгізу керек. Ұсынылатын бастапқы доза тері астына **аптасына бір рет 7.5 мг** метотрексатты құрайды. Дозаны біртіндеп арттыру керек, бірақ метотрексаттың апталық дозасы, тұтас алғанда, 25 мг-нан аспауы тиіс. 20 мг-нан асатын апталық доза жағымсыз реакцияларды едәуір арттыруы, оның ішінде, сүйек кемігінің функциясын тежеуі мүмкін. Емге жауапты, шамамен, 2–6 аптадан кейін күтуге болады. Қалаған емдік әсерге жеткеннен кейін метотрексаттың дозасы мүмкін деген ең төмен тиімді демеуші дозаға дейін біртіндеп азайтылуы тиіс.

*Крон ауруы бар пациенттерде дозалануы*

– индукциялық ем: тері астына аптасына 25 мг. Емдеуге жауапты шамамен 8–12 аптадан соң күтуге болады.

– демеуші ем: тері астына аптасына 15 мг.

Балаларда Крон ауруын емдеу үшін Методжекті ұсынатын жеткілікті деректер жоқ.

*Ең жосарғы апталық доза*

Доза, қажет болған жағдайда, арттырылуы 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.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Методжект бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолданылуы керек.

Дозаны төмендегідей түзету керек:

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

4.3 бөлімін қараңыз.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Метотрексатты қазіргі уақыттағы немесе анамнезінде, әсіресе, алкоголь тұтынуға байланысты бауырдың айқын аурулары бар пациенттерде ерекше сақтықпен тағайындау керек. Егер билирубин деңгейі >5 мг/дл (85.5 мкмоль/л) болса, метотрексатты қолдануға болмайды.

Қолдануға болмайтын жағдайлардың толық тізімін 4.3 бөлімінен қараңыз.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Жас ұлғайған сайын байқалатын бауыр мен бүйрек функциясының төмендеуіне, сондай-ақ фолаттар қорының төмендеуіне байланысты, егде жастағы пациенттерде препараттың дозасын азайтуды қарастыру керек.

#### *Асцит немесе плевралық жалқық сияқты интерстициальді кеңістікте сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар пациенттерде қолданылуы*

Асцит немесе плевралық жалқық сияқты интерстициальді кеңістіктерде сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар пациенттерде метотрексаттың жартылай шығарылу кезеңі метотрексат үшін жартылай шығарылу кезеңінің стандартты мәндерімен салыстырғанда 4 есе ұзаруы мүмкін, сондықтан асцит немесе плевралық жалқық бар пациенттерде дозаны азайту немесе кейбір жағдайларда метотрексатты тоқтату қажет болуы мүмкін (5.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

#### **Қолдану тәсілі**

Дәрілік препарат тек бір рет қолдануға арналған.

Методжект тері астына енгізіледі.

Емдеудің жалпы ұзақтығын дәрігер анықтайды.

#### *Ескертпе:*

Метотрексатты ішке қабылдаудан тері астына енгізуге көшкен кезде тері астына енгізген кезде метотрексаттың жоғары биожетімділігіне байланысты дозаны азайту қажет болуы мүмкін.

Қолданыстағы нұсқауларға сәйкес метотрексатпен емдеуге фольй қышқылын қосу қарастырылуы мүмкін.

#### *Методжектті тері астына енгізу бойынша нұсқаулық*

Инъекцияға қолайлы орындар:

- санның жоғарғы бөлігі
- іш, кіндік аумағынан басқасы.

#### *Алдын ала толтырылған шприцті қолдану*

1. Инъекция орнын және оның айналасын сабынды сумен немесе дезинфекциялық затпен өңдеу керек.
2. Қорғаныс пластик қалпақшасын шешіп алыңыз.
3. Инъекция орнындағы аумақты абайлап қысып, теріні қатпарлап алыңыз.
4. Инъекциядан кейін ине теріден шығарылғанша қатпарды қысып тұру керек.
5. Инені 90 градус бұрышпен толығымен тері қатпарына енгізіңіз.

6. Поршеньді баяу басып, терінің астына дәрілік препаратты енгізіңіз. Инені терінің астынан сол 90 градус бұрышпен шығару керек.

#### *Шприц-қаламды қолдану*

1. Таңдалған инъекция орнын және оның айналасындағы аумақты өңдеу керек.
2. Қалпақшаны бірден шешіп алыңыз.
3. Инъекция орнындағы аумақты абайлап қысып, теріні қатпарлап алыңыз. Инъекциядан кейін шприц-қалам теріден шығарылғанша қатпарды қысып тұру керек.
4. Түймені ажырату үшін, шприц-қаламды тері қатпарына 90 градус бұрыш жасай тығыздап басу керек. Содан кейін түймені басу қажет (сырт еткен дыбыс инъекцияның басталғанын білдіреді).
5. Препарат толық енгенге дейін шприц-қаламды теріге басып тұрыңыз. Бұл шамамен 5 секунд уақытты алады.
6. Тері жабынынан шприц-қаламды 90 градус бұрыш жасай отырып алып тастаңыз. Қорғаныш экраны автоматты түрде иненің үстіндегі орынға ауысады, содан кейін бұғатталып қалады.

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

- эсер етуші затқа немесе б.1 бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (4.2 бөлімін қараңыз)
- алкогольді шамадан тыс тұтыну
- бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз болғанда, 4.2 және 4.4 бөлімдерін 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
- ауыз қуысының ойық жаралары және асқазан-ішек жолының өршу сатысындағы ойық жара ауруы
- жүктілік және бала емізу (4.6 бөлімін қараңыз)
- тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

Пациенттер препаратты күн сайын емес, **аптасына бір рет** қолдану керектігі туралы нақты хабардар болуы тиіс.

Методжектпен ем алып жатқан пациенттерге уытты эсер ету ықтималдығы және жағымсыз реакциялар белгілері уақытылы анықталып, ең аз кідіріспен бағалануы үшін тиісті бақылауды жүзеге асырған жөн. Сондықтан Методжекті метотрексатпен ем жүргізу үшін жеткілікті білімі мен тәжірибесі бар маман дәрігер ғана тағайындауы тиіс. Ауыр немесе тіпті өлімге әкелетін жағымсыз реакциялардың мүмкін болуына байланысты пациенттер ықтимал қауіптер мен ұсынылған қауіпсіздік шаралары туралы толық хабардар болуы керек.

#### Ұсынылатын тексерулер және қауіпсіздік шаралары

*Метотрексатпен емді 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.

*Ем кезінде*

Төменде келтірілген зерттеулер апта сайын алғашқы екі аптада, содан соң әрбір екі апта сайын келесі ай бойы; кейіннен, лейкоциттер деңгейіне және пациент жағдайының

тұрақтылығына байланысты келесі алты ай ішінде айына кемінде бір рет және келесі кезеңде кемінде үш айда бір рет жүргізілуі қажет. Метотрексат дозасын көбейту кезінде жиі бақылау қажеттілігі туралы мәселе қарастырылуы қажет. Әсіресе, уыттылықтың ерте белгілеріне қатысты егде жастағы пациенттерді қысқалау уақыт аралықтарында тексеріп тұру керек.

1. Ауыз қуысы мен тамақты шырышты қабық өзгерістерінің болуына тексеру.

2. Лейкоциттік формуланы және тромбоциттер деңгейін анықтайтын толық қан талдауы. Метотрексат туындататын гемопоэз бәсеңдеуі кенеттен және препаратты төменгі дозаларда қолданғанда орын алуы мүмкін. Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны едәуір төмендеген жағдайда Методжект енгізуді дереу тоқтатып және қатар жүретін тиісті ем жүргізу қажет. Пациенттерге инфекциялардың дамуын көрсететін кез келген белгілер мен симптомдар туралы хабарлау ұсынылады. Гемауытты дәрілік препараттарды (мысалы, лефлуномид) метотрексатпен бір мезгілде қолданатын пациенттер қан көрсеткіштерінің және тромбоциттер санын бақылай отырып, мұқият қадағалануы тиіс.

3. Бауыр функциясын зерттеу: метотрексатпен емдеуді бауыр функциясының тұрақты немесе айқын ауытқулары немесе басқа инвазивті емес зерттеулер немесе бауыр биопсиясы кезінде анықталған бауыр фиброзы болған жағдайда бастауға болмайды немесе тоқтату керек. Трансаминазалар деңгейінің қалыптың жоғарғы шегінен екі-үш есе өтпелі жоғарылауы пациенттердің 13-20% байқалды. Бауыр ферменттері белсенділігінің тұрақты жоғарылауы және/немесе қан сарысуындағы альбумин деңгейінің төмендеуі ауыр гепатоуыттылықтың дамуын көрсетуі мүмкін.

Бауыр ферменттерінің деңгейі тұрақты жоғарылаған жағдайда дозаны төмендету немесе метотрексатпен емдеуді тоқтату туралы мәселе қаралуға тиіс.

Бауырдың функционалдық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы гистологиялық өзгерістерден, фиброздан және сирек жағдайда бауыр циррозынан бұрын болмауы мүмкін. Бауыр циррозында трансаминазалар қалыпты мәндерінің жағдайлары болды. Сондықтан бауырдың функционалдық тестілерінен басқа, бауыр жағдайына мониторинг үшін инвазивті емес диагностикалық әдістер қолдануды қарастырған жөн.

Бауыр биопсиясын пациенттің қатар жүретін ауруларын, анамнезін және биопсиямен байланысты қауіптерін ескере отырып, жеке қарастыру керек.

Гепатоуыттылықтың қауіп факторларына бұрын алкогольді шамадан тыс тұтыну, бауыр ферменттерінің тұрақты жоғарылауы, анамнездегі бауыр аурулары, анамнездегі бауырдың тұқым қуалайтын аурулары, қант диабеті, семіздік, гепатоуытты препараттарды немесе химиялық заттарды қолдану, сондай-ақ метотрексатпен ұзақ мерзімді терапия жатады.

Метотрексатпен емдеу кезінде айқын қажеттілік жағдайларын қоспағанда, қосымша гепатоуытты препараттарды тағайындауға болмайды. Алкоголь тұтынудан аулақ болған жөн (4.3 және 4.5 бөлімдері қараңыз). Басқа гепатоуытты препараттар қабылдайтын пациенттерде бауыр ферменттерінің деңгейін мұқият бақылау керек.

Инсулинге тәуелді қант диабетімен ауыратын пациенттерге аса сақ болу керек, өйткені метотрексатпен емдеу аясында трансаминазалардың белсенділігін арттырмай, бірлі-жарым жағдайларда бауыр циррозы дамыған.

4. Бүйрек функциясын бақылау бүйректің функционалдық сынамалары және жалпы несеп талдауы көмегімен жүргізілуі тиіс (4.2 және 4.3 бөлімдерін қараңыз).

Метотрексат негізінен бүйрек арқылы шығарылатындықтан, бүйрек жеткіліксіздігі жағдайында қан плазмасындағы метотрексат деңгейінің жоғарылауы күтіледі, бұл ауыр жағымсыз реакциялардың пайда болуына әкелуі мүмкін.

Бүйрек функциясының төмендеуі мүмкін жағдайларда (мысалы, егде жастағы адамдарда) бақылау тексерулерін жиі жүргізу керек. Бұл метотрексаттың шығарылуына әсер ететін, бүйректің зақымдалуын туындататын (мысалы, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар) немесе қан түзілуінің бұзылуына ықтималды түрде әкелуі мүмкін



энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия жағдайлары тіркелген, олардың дамуын онкологиялық емес көрсетілімдері бар пациенттерді метотрексатпен емдегенде жоққа шығаруға болмайды.

*Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ)*

Метотрексатты көбінесе басқа иммунодепрессанттармен біріктірілімде алған пациенттерде үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жағдайлары туралы хабарлар бар. ҮМЛ өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін, оны иммуносупрессиямен пациенттерде жаңадан пайда болған немесе бар неврологиялық симптомдардың нашарлауында дифференциациялық диагностика кезінде ескеру қажет.

Фертильділік және репродукциялық жүйе

*Фертильділік*

Метотрексатпен ем барысында және ол аяқталғаннан кейін қысқа мерзім ішінде олигоспермия, етеккір дисфункциясы және аменорея туындауы мүмкін, сондай-ақ оны қолдану кезеңінде сперматогенезге және овогенезге әсер ете отырып, фертильділіктің бұзылуын тудыруы мүмкін екендігі туралы хабарлар бар - бұл әсерлер емдеу тоқтатылғаннан кейін қайтымды болып табылады.

*Тератогенділігі/Ұрпақ өрбітуге қауіпі*

Метотрексат эмбриоуыттылықты, түсік тастауды және шаранада ақаулардың дамуын тудырады. Сондықтан репродуктивті функцияға, жүктілікті тоқтатуға және шарананың туа біткен даму ақауларына қатысты ықтимал қауіптерін бала туу жасындағы әйелдермен талқылау керек (4.6 бөлімін қараңыз).

Методжект қолданар алдында жүктіліктің бар - жоқтығын растау керек. Ем кезінде, сондай-ақ ем тоқтатылғаннан кейін кемінде алты ай бойы бала туатын жастағы әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін қолданулары қажет.

Контрацепция бойынша ерлер үшін ұсыныстарды 4.6 бөлімінен қараңыз.

*Натрий*

Бұл дәрілік препараттың бір реттік дозасында 1 ммоль натрийден (23 мг) аз, яғни іс жүзінде препараттың құрамында натрий жоқ.

*Балаларда қолдану*

Методжекті 3 жасқа дейінгі балаларда қолдану осы жас тобындағы метотрексаттың 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 тотығы*

Азот тотығын қолдану метотрексаттың фолат метаболизміне әсерін күшейтеді, бұл ауыр, болжануы қиын миелосупрессия және стоматит сияқты метотрексаттың жоғары уыттылығына әкеледі. Алайда, бұл әсер кальций фолинатын енгізу жолымен азайтылуы мүмкін болғанымен, азот тотығы мен метотрексатты бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

*Алкоголь, гепатоуытты, гемауытты дәрілік препараттар*

Алкогольді ұдайы тұтыну, сондай-ақ гепатоуытты дәрілік препараттарды бір мезгілде қолдану метотрексат гепатоуыттылығының көрініс беру ықтималдығын арттырады (4.4 бөлімін қараңыз). Басқа гепатоуытты дәрілік препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттер тиянақты дәрігерлік бақылауда болуы тиіс. Бұл гемауытты препараттарды (мысалы, лефлунамид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноидтар) бір мезгілде тағайындаған кезде де ескерілуі керек. Лефлуномид пен метотрексатты бір мезгілде қолданған кезде панцитопения мен гепатоуыттылық қауіпі артады.

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

*Пероральді антибиотиктер*

Тетрациклиндер, хлорамфеникол сияқты пероральді антибиотиктер және әсер ету ауқымы кең, нашар сіңетін антибиотиктер ішек микрофлорасын немесе бактериялық метаболизмді бәсеңдету арқылы метотрексаттың бауыр-ішектік айналымын бұзуы мүмкін.

#### *Антибиотиктер*

Пенициллиндер, гликопептидтер, сульфаниламидтер, ципрофлоксацин және цефалотин сияқты антибиотиктер, жекелеген жағдайларда метотрексаттың бүйрек клиренсін төмендетуі мүмкін, бұл оның плазмадағы концентрациясының жоғарылауына және осылайша гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығының пайда болу қаупіне әкелуі мүмкін.

#### *Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы жоғары дәрежелі дәрілік препараттар*

Метотрексат плазма ақуыздарымен байланысады, және салицилаттар, гипогликемиялық препараттар, диуретиктер, сульфаниламидтер, дифенилгидантоин, тетрациклиндер, хлорамфеникол, парааминобензой қышқылы және қабынуға қарсы қышқылды препараттар сияқты ақуыздармен байланысатын басқа препараттар оны ығыстырып шығаруы мүмкін, бұл бір мезгілде қолдану кезінде уыттылықтың жоғарылауына әкелуі мүмкін.

#### *Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар, пиразол қатарының препараттары және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар*

Пробенецид, әлсіз органикалық қышқылдар, ілмекті диуретиктер сияқты және пиразолон қатарының препараттары (фенилбутазон) метотрексат шығарылуын төмендетеді және оның қан сарысуындағы концентрациясының артуына әкелуі мүмкін, бұл гематологиялық уыттылықты арттырады. Уыттылықтың жоғарылау қаупі метотрексаттың төменгі дозаларын стероидты емес қабынуға қарсы препараттармен немесе салицилаттармен біріктіргенде пайда болады.

#### *Сүйек кемігіне жағымсыз әсер ететін дәрілік препараттар*

Сүйек кемігіне жағымсыз әсер етуі мүмкін препараттарды қолданған жағдайда (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, приметамин), қан түзілуінің ауыр бәсеңдеуін туындатуы мүмкін екенін ескеру қажет.

#### *Фолий қышқылының тапшылығын тудыратын дәрілік препараттар*

Фолий қышқылының тапшылығын тудыратын препараттарды бірге қолдану (мысалы, сульфаниламидтер, триметоприм-сульфаметоксазол) метотрексат уытты әсерлерінің артуына әкелуі мүмкін. Сондықтан фолий қышқылының жеткіліксіздігі бар болған жағдайда ерекше сақ болу ұсынылады.

#### *Құрамында фолий қышқылы немесе фолин қышқылы бар препараттар*

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

#### *Ревматизмге қарсы басқа дәрілік препараттар*

Ревматизмге қарсы басқа дәрілік препараттармен (мысалы, алтын препараттары, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн) бір мезгілде ем жүргізу, әдетте, метотрексаттың уытты әсерлерін арттырмайды.

#### *Циклоспорин*

Циклоспорин метотрексаттың тиімділігі мен уыттылығын арттыруы мүмкін. Бүйрек функциясының бұзылу қаупі жоғары. Сонымен қатар, шамадан тыс иммуносупрессияның және онымен байланысты асқынулардың биологиялық ықтималдығы бар.

#### *Сульфасалазин*

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

#### *Меркаптопурин*



Метотрексат меркаптопуриннің қан плазмасындағы концентрациясын арттырады, сол себептен, метотрексатпен меркаптопуринді біріктірген кезде дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

#### *Протонды сорғы тежегіштері*

Омепразол немесе пантопризол сияқты протонды сорғы тежегіштерін бір мезгілде тағайындау олардың өзара әрекеттесуіне әкелуі мүмкін: метотрексат пен омепразолды бір мезгілде қолдану метотрексаттың бүйрекпен шығарылу уақытын ұзартады. Пантопризолмен біріктіріп қолданған кезде бір жағдайда метотрексаттың – 7-гидроксиметотрексат метаболитінің бүйрекпен шығарылуы төмендегені туралы хабарланған, ол миалгиямен және дірілмен қатар жүрген.

#### *Теофиллин*

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

#### *Құрамында кофеин немесе теофиллин бар сусындар*

Метотрексатпен емдеу кезінде құрамында кофеин мен теофиллин бар сусындарды (кофе, кофеині бар сусындар, қара шай) шамадан тыс ішуден аулақ болу керек.

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

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

Бала туатын жастағы әйелдер метотрексатты қабылдаған кезде жүкті болып қалудан аулақ болу керек, сондықтан метотрексатпен емдеу мен емдеу барысында және емдеу аяқталған соң ең кемі 6 ай бойына әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін қолданулары тиіс (4.4 бөлімін қараңыз). Емді бастар алдында бала туатын жастағы әйел метотрексат қабылдаумен байланысты шарана дамуының ақаулары қаупі туралы хабардар болуы тиіс және жүктіліктің жоқ екендігі тиісті тестер, мысалы жүктілікті анықтауға арналған тест көмегімен расталуы тиіс. Ем кезінде жүктілікті анықтауға арналған тестті қажетіне қарай қайталап отыру керек (мысалы, контрацепция қолданудың кез келген үзілісінен кейін). Бала туу жасындағы әйелдерге жүктіліктің алдын алу және оны жоспарлау мәселесі бойынша ақылдасу қажет.

#### *Ерлердегі контрацепция*

Шәуһетте метотрексаттың бар-жоғы белгісіз. Жануарлардағы зерттеулерде метотрексаттың геноуытты зат екені көрсетілген, сондықтан сперматозоидтарға геноуытты әсерінің қаупі толық жоққа шығарылуы мүмкін емес. Шектеулі клиникалық деректер ерлерде метотрексаттың төмен дозаларын (аптасына 30 мг-нан аз) қолданған кезде, әйелдерде шарана дамуының ақаулары немесе түсік тастау қаупінің жоғарылығын көрсетпейді. Жұптас ер адам организміне метотрексаттың анағұрлым жоғары дозалары әсерінен кейін әйелдерде шарана дамуы ақауының немесе түсік тастау қаупін бағалау үшін деректер жеткіліксіз.

Сексуалды белсенді пациенттерге немесе олардың жұптастарына профилактикалық шара ретінде емделу кезінде және метотрексат қабылдауды тоқтатқаннан кейін ең кемі 3 ай бойына контрацепцияның сенімді әдістерін қолдану ұсынылады. Ер жынысты пациенттерге емдеу барысында немесе метотрексат қабылдау тоқтатылғаннан кейін 3 ай бойына шәуһеттің доноры болмау ұсынылады.

#### *Жүктілік*

Метотрексатты жүктілік кезінде онкологиялық емес көрсетілімдер бойынша қабылдауға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз). Жүктілік метотрексатпен ем кезінде және ем аяқталғаннан кейін алты айға дейінгі кезеңде басталғанда, пациент әйелге шаранаға емге байланысты зиянды әсерінің қаупіне қатысты медициналық кеңес алуы, шарананың қалыпты дамуын растау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу қажет.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде метотрексат репродуктивті уыттылықты, әсіресе жүктіліктің бірінші триместрі кезінде көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз).

Метотрексат адам үшін тератогенді болып табылатыны көрсетілді; препарат шарананың өлуі, түсік тастау және/немесе туа біткен дамудағы кемістіктерді (мысалы,

бассүйек-бет, жүрек-қантамыр, орталық жүйке жүйесі дамуының бұзылуы және аяқ-қолдың дамудағы кемістіктері) тудыратыны хабарланған.

Метотрексат жүктілік кезінде қолданған жағдайда кездейсоқ түсіктің, құрсақшілік даму кідіруінің және туа біткен дамудағы кемістіктердің жоғары қаупін тудыратын адамның күшті тератогені болып табылады.

- Метотрексаттан өзгеше дәрілік препараттар алған сәйкес аурулары бар 22.5% пациенттермен салыстырғанда метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг-нан аз) әсеріне ұшыраған жүкті әйелдердің 42.5%-да өздігінен болатын түсіктің дамуы туралы хабарланған.

- Дамудағы күрделі кемістіктері метотрексаттан өзгеше дәрілік препараттарды алған пациенттердегі шамамен 4% тірі нәрестелермен салыстырғанда жүктілік кезінде метотрексаттың төмен дозаларының (аптасына 30 мг-нан аз) әсеріне ұшыраған әйелдердегі 6.6% тірі туған нәрестелерде анықталды.

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

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

#### *Лактация кезеңі*

Метотрексат емшек сүтіне өтеді. Метотрексат емшек еметін балаларда күрделі жағымсыз реакцияларды туғызуы мүмкін болғандықтан, Методжект бала емізу кезінде қолдануға қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз). Сондықтан да, препаратты қабылдауды бастар алдында және қабылдау 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 емдеу тоқтатылғаннан кейін қайтымды болып табылады.

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

Ем кезінде орталық жүйке жүйесі тарапынан (шаршау және бас айналу сияқты) симптомдар дамуының ықтималдығына байланысты Методжект автомобильді және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз немесе орташа әсер ететін дәрілік препарат болып табылады.

### **4.8 Жағымсыз реакциялар**

#### *Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы*

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

Метотрексатты қабылдағандағы 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, аланинаминотрансфера (АлАТ), аспартатаминотрансфера (АсАТ), билирубин, сілтілік фосфатаза көрсеткіштерінің артуы болып табылады. Басқа да жиі кездесетін жағымсыз реакцияларға лейкопения, анемия, тромбоцитопения, бас ауыруы, қатты қажу, ұйқышылдық, пневмония, интерстициальді альвеолит/пневмонит, жиі эозинофилиямен үйлескен, ауыз қуысының ойық жарасы, диарея, экзантема, эритема және қышыну кіреді.

Ең елеулі жағымсыз реакцияларға қан түзілу жүйесін бәсеңдету және асқазан-ішек бұзылыстары жатады.

Келесі жіктеу жағымсыз реакцияларды олардың пайда болу жиілігіне сәйкес бөлу үшін қолданылады:

Өте жиі ( $\geq 1/10$  бастап), 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 бойынша бағалау мүмкін емес)

*Инфекциялар және паразиттік аурулар*

Жиі емес: фарингит

Сирек: инфекция (латентті созылмалы инфекцияның қайта белсенділенуін қоса), сепсис, конъюнктивит

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

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

*Қан түзілу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

Жиі: лейкопения, анемия, тромбопения

Жиі емес: панцитопения

Өте сирек: агранулоцитоз, сүйек кемігі функциясының ауыр бәсеңдеуі, лимфопрролиферациялық аурулар («Сипаттамасын» төменнен қараңыз)

Белгісіз: эозинофилия

*Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар*

Сирек: аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, гипогаммаглобулинемия

*Зат алмасу және тамақтану бұзылулары*

Жиі емес: қант диабетінің дамуы

*Психика тарапынан бұзылулар*

Жиі емес: депрессия, сананың шатасуы

Сирек: көңіл күй өзгеруі

*Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*

Жиі: бас ауыру, қатты қажу, ұйқышылық

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 нашарлауы, ретинопатия

*Жүрек тарапынан бұзылулар*

Сирек: перикардит, перикардальді жалқық, жүрек тампонадасы

*Тамырлар тарапынан бұзылулар*

Сирек: артериялық гипотензия, тромбоэмболиялық асқынулар

*Тыныс алу мүшелері, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар*

Жиі: пневмония, интерстициальді альвеолит/көбіне эозинофилиямен қатар жүретін пневмонит. Өкпенің потенциалды ауыр зақымдануын (интерстициальді пневмонит) көрсететін симптомдарға қақырықсыз құрғақ жөтел, елтігу және қызба жатады.

Сирек: өкпе фиброзы, *Pneumocystis jirovecii* туындатқан пневмония, елтігу және бронх демікпесі, плевралық жалқық

Белгісіз: мұрыннан қан кету, өкпенің альвеолярлық қан кетулері

*Асқазан-ішекжолы 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 тарапынан бұзылулар*

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 тарапынан бұзылулар*

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, акне, петехиялар, экхимоздар, аллергиялық васкулит

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

Белгісіз: терінің қабыршықтануы/ эксфолиативті дерматит

*Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар*

Жиі емес: артралгия, миалгия, остеопороз

Сирек: стресстік сынулар

Белгісіз: жақ сүйектің остеонекрозы (лимфопролиферациялық бұзылулар аясында салдарлы)

*Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар*

Жиі емес: қуықтың қабынуы мен ойық жаралар пайда болуы, бүйрек функциясының бұзылуы, несеп шығару бұзылулары

Сирек: бүйрек жеткіліксіздігі, олигурия, анурия, электролиттік бұзылулар

Белгісіз: протеинурия

*Ұрнақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар*

Жиі емес: қынаптың қабынуы мен ойық жаралар пайда болуы

Өте сирек: либидо жоғалуы, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, етеккір оралымының бұзылуы, қынаптық бөлінулер

*Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар*

Сирек: қызба, жараның нашар жазылуы

Өте сирек: бұлшықет ішіне немесе тері астына енгізу кезінде инъекция орнының оқшау зақымдануы (стерильді абсцестің пайда болуы, липодистрофия) (тек алдын ала толтырылған шприцтегі Методжектке қатысты)

Жиілігі белгісіз: астения, инъекция орнының некрозы, ісіну.

### **Жеке жағымсыз реакциялардың сипаттамасы**

Жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлығы препараттың дозасы мен енгізу жиілігіне байланысты. Алайда ауыр жағымсыз реакциялар метотрексатты төмен дозаларда қолданған кезде де туындауы мүмкін, сондықтан метотрексат қолданып жүрген пациенттер жүйелі медициналық бақылауда болуы керек.

Лимфома/лимфопролиферациялық бұзылулар: бірқатар жағдайларда метотрексатпен емді тоқтатқаннан кейін қайтып кететін лимфомалар дамуының және басқа лимфопролиферациялық 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.

### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

Дәрілік заттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз бағалауды қамтамасыз ету мақсатында дәрілік заттың тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялары

туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Қазақстан Республикасы жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік заттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары жайында мәлімдеу ұсынылады.

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

[www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

#### **4.9 Артық дозалануы**

*Артық дозалану симптомдары*

Метотрексаттың уытты әсері негізінен қан түзу жүйесі тарапынан көрініс береді.

*Артық дозалану жағдайындағы емі:*

Фолинаттар (кальций немесе натрий) 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 фолинат енгізілуі тиіс, одан әрі фолинаттарды 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 және перитонеальді диализ метотрексаттың шығарылуын жеделдетпейді. Жоғары жылдамдықтағы диализ аппаратын қолданып, үзік-үзік гемодиализ курстарын жүргізу тиімді екендігі хабарланған.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

#### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

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

АТХ коды L04AX03

*Әсер ету механизмі*

Метотрексат фолий қышқылының антагонисі болып табылады және антиметаболиттер ретінде белгілі цитоуытты дәрілер класына жатады. Ол дигидрофолат редуктаза ферментін бәсекеге қабілетті тежеу арқылы әрекет етеді және осылайша ДНҚ синтезін тежейді. Псориазды, псориаздық артритті, созылмалы полиартритті және Крон ауруын емдеуде метотрексат тиімділігі: препараттың қабынуға қарсы немесе иммуносупрессорлық әсерімен жүзеге асатыны; сондай-ақ бұл әсерлердің қабыну бөліктерде 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 (АЗА) немесе 6-меркаптопурин (6-МП) сияқты бірінші желілі дәрілермен емдеуді көтере алмайтын немесе емге жауап бермейтін пациенттер үшін екінші желілі препарат ретінде қолданылғаны айтылады.

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

#### **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Абсорбциясы*

Ішке тағайындалғанда метотрексат асқазан-ішек жолы арқылы сіңіріледі. Төмен дозалармен (дене беткейіне  $7.5$  және  $80$  мг/м<sup>2</sup> арасында) емдегенде метотрексат

биожетімділігі, орта есеппен, 70 %-ға жуық құрайды, бірақ елеулі жекеаралық және жекеішілік ауытқулар (25–100%) болуы мүмкін.

Қан сарысуындағы ең жоғары концентрациясына 1-2 сағаттан соң жетеді. Тері астына енгізу кезінде биожетімділік 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.

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

Жартылай шығарылудың соңғы кезеңі орта есеппен 6-7 сағат құрайды және 3-тен 17 сағатқа дейінгі жоғары ауытқымалылығымен сипатталады. Сұйықтықтың патологиялық жинақталуы (плевралық жалқықтың, асциттің болуы) бар пациенттерде жартылай шығарылу кезеңі орташа мәнімен салыстарғанда 4 есе ұзаруы мүмкін.

#### *Биотрансформациясы*

Метотрексаттың 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 және айқын бауыр-ішектік айналымға ұшыраған.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде препараттың шығарылуы едәуір баяулаған. Бауыр функциясы бұзылуында 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. Стандартты канцерогендік зерттеулер жүргізілмегендіктен және кеміргіштердегі созылмалы уыттылық туралы зерттеулер деректері қайшылықты болғандықтан, метотрексат адам үшін оның канцерогенділігіне қатысты жіктелмеген зат болып саналады.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1 Қосымша заттар тізбесі**

Натрий хлориді

Натрий гидроксиді рН реттеу үшін

Инъекцияға арналған су

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

Үйлесімділігін зерттеудің болмауы себепті осы дәрілік препаратты басқа дәрілік препараттармен 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.

Мұздатып қатыруға болмайды.

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/0.6 мл-ден полимер

жабыны бар немесе полимер жабыны жоқ, полимер қондырмасымен, резеңке тығынмен жабылған, бейтарап түссіз шыныдан (ЕФ I 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.

7.5 мг/0.15 мл, 10 мг/0.2 мл, 12.5 мг/0.25 мл, 15 мг/0.3 мл, 17.5 мг/0.35 мл, 20 мг/0.4 мл, 22.5 мг/0.45 мл, 25 мг/0.50 мл, 27.5 мг/0.55 мл немесе 30 мг/0.6 мл-ден сыйымдылығы 1 мл бейтарап түссіз шыныдан (ЕФ I 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 қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға 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 цитоуитты препараттармен жұмыс істеудің жалпы қабылданған ережелеріне сәйкес болуы тиіс. Жүкті медицина қызметкерлері Методжектпен жұмыс істемеуі қажет.

Метотрексатты теріге немесе шырышты қабықтарға тигізіп алмаған жөн. Препаратпен жанасқан жағдайда зақымдалған аймақты дереу судың мол мөлшерімен жуу керек.

Препарат тек бір рет қолдануға арналған. Дәрілік препараттың кез келген қалған бөлігін немесе оның қалдықтарын емдеу мекемесінде бекітілген ережелерге сәйкес утилизациялау керек.

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

Рецепт арқылы

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

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

e-mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

#### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Wedel pharma» ЖШС, Алматы қ., 050060, Манаш Қозыбаев көш., 8 үй, 54 кеңсе.

телефон: +7 727 3957026, e-mail: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№020252

ҚР-ДЗ-5№020253

ҚР-ДЗ-5№020254

ҚР-ДЗ-5№020255

ҚР-ДЗ-5№020256

ҚР-ДЗ-5№020257

ҚР-ДЗ-5№020258

ҚР-ДЗ-5№020259

ҚР-ДЗ-5№020260

ҚР-ДЗ-5№020261

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

Бірінші тіркеу күні: 10.12.2013 ж.

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 26.09.2018 ж.

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>