|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | «Қазақстан РеспубликасыДенсаулық сақтау министрлігіМедициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РММ төрағасының 20\_\_ж. «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН** |  |

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

Метофил

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Метотрексат

**Дәрілік түрі, дозасы**

Инъекцияға арналған ерітінді, 50 мг/мл

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммуносупрессанттар. Басқа иммуносупрессанттар. Метотрексат.

АТХ коды L04АХ03

**Қолданылуы**

* 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, псораленоультракүлгін сәулелену (ПУВА) терапияға, 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

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

* белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде көрсетілген кез-келген қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық
* бауыр функциясының ауыр бұзылуы
* маскүнемдік
* бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі 30 мл/минуттан аз)
* сүйек кемігінің гипоплазиясы, лейкопения, тромбоцитопения, айқын анемия сияқты анамнездегі қан түзілуінің бұзылулары
* туберкулез, АИТВ-инфекция сияқты ауыр жедел немесе созылмалы инфекциялық аурулар, немесе басқа иммунды тапшылық жай-күйлері
* ауыз қуысының ойық жаралары, асқазан-ішек жолының белсенді фазадағы ойық жаралы ауруы
* жүктілік және бала емізу кезеңі
* тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау
* 3 жасқа дейінгі балалар

***Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары***

Алдын ала толтырылған шприц тек бір рет пайдалануға арналған.

Ішіндегі препарат толығымен пайдаланылуы керек екенін ескеріңіз.

Инъекцияға арналған метотрексат ерітіндісін тері астына енгізеді.

Емдеудің жалпы ұзақтығын дәрігер анықтайды.

Метотрексатты пероральді қолданудан енгізудің парентеральді тәсіліне ауысу кезінде әртүрлі қолдану тәсілінде препараттың биожетімділігінің айырмашылығына байланысты дозаны төмендету қажет болуы мүмкін.

Препаратты тағайындау кезінде емдеу стандарттарына сәйкес фолий қышқылы препараттарын бір мезгілде тағайындау сұрағы қарастырылуы керек.

Егер сіз, сіздің жұбайыңыз не күтушіңіз жаңа немесе бұрыннан бар неврологиялық симптомдардың нашарлауын, соның ішінде бұлшықет әлсіздігі, көру қабілетінің бұзылуы, ойлаудың, есте сақтаудың және бағдарланудың өзгеруіне әкелетін сананың шатасуы мен тұлғаның өзгеруін байқасаңыз, дереу дәрігерге хабарласыңыз. Сипатталған жағдайлар үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) деп аталатын өте сирек кездесетін ауыр ми инфекциясының симптомдары болуы мүмкін.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

*Азот тотығы*

Азот тотығын 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 препараттар*

Метотрексаттың гепатоуытты көрініс беру ықтималдылығы алкогольді ұдайы тұтыну кезінде, сондай-ақ, метотрексатты және басқа гепатоуытты дәрілік препараттарды бір мезгілде қолданған кезде арта түседі. 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 (ілмектік 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-сульфометоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) қолданған жағдайда қан түзілуінің бәсеңдеуі мүмкін екенін ескеру қажет.

*Фолаттар тапшылығын тудыруға қабілетті препараттар*

Фолий қышқылының тапшылығы тудыратын препараттарды (мысалы, сульфаниламидтерді, триметопримді, сульфаметоксазолды) бір мезгілде тағайындау метотрексат уыттылығының артуына алып келуі мүмкін. Сондықтан фолий қышқылы тапшылығының дамуын болдырмау үшін мұндай препараттарды тағайындағанда ерекше сақтық шарасын қадағалауға кеңес беріледі.

*Құрамында фолий немесе фолиний қышқылы бар препараттар*

Дәрумендер 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 фолий 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 пантопразол сияқты) бір мезгілде тағайындағанда өзара әрекеттесуге әкелуі мүмкін. Метотрексат пен омепразолды бір мезгілде қолдану метотрексаттың шығарылуын кешіктіреді. Пантопразолмен біріктірген 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.

*Холестирамин*

Холестирамин энтерогепатикалық айналымды тоқтату арқылы метотрексаттың бүйректен тыс шығарылуын арттыруы мүмкін.

***Арнайы ескертулер***

Пациенттер препаратты күн сайын емес, аптасына бір рет қолдану керектігі жайлы нақты хабардар болуы тиіс. Метотрексатпен емдеуден өтетін пациенттерді болжамды уытты әсерлер белгілері мен жағымсыз реакциялардың аз ғана кідіріспен анықталуы және бағалануы үшін тиісті бақылауға алған жөн. Метотрексат препараты білімі жеткілікті және метаболизмге қарсы ем жүргізу тәжірибесі бар маман-дәрігер ғана тағайындауы тиіс. Ауыр немесе тіпті өлімге ұшырататын жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін екеніне орай, пациенттер болжамды қауіптер мен ұсынылатын қауіпсіздік шаралары жөнінде дәрігермен толық хабарландырылуы тиіс.

Метотрексаттың теріге және шырышты қабықтарға тиіп кетуіне жол бермеу керек. Препарат теріге және шырышты қабықтарға түскен жағдайда, оларды көп мөлшерде сумен жуу керек.

*Ұсынылатын тексерулер және қауіпсіздік шаралары*

1. Ауыз қуысы мен жұтқыншақтың шырышты қабығының өзгеруіне тексеру.
2. Лейкоцитарлық формуласын және тромбоциттер деңгейін анықтайтын толық қан талдауы. Метотрексат туындататын гемопоэз бәсеңдеуі кенеттен және препаратты аз дозаларда қолданғанда орын алуы мүмкін. Лейкоциттер немесе тромбоциттер саны едәуір азайған кез келген жағдайда метотрексатпен емдеуді дереу тоқтатып, талапқа сай демеуші ем жүргізу қажет. Пациенттерге ықтимал инфекциялардың кез келген белгілері мен симптомдары туралы хабарлау ұсынылуы тиіс. Гематоуытты препараттарды (мысалы, лефлуномид) бір мезгілде қолданатын пациенттер қан көрсеткіштерінің және тромбоциттер санын бақылай отырып мұқият қадағалануы тиіс.
3. Бауырдың функционалдық сынамалары: Бауырдың функционалдық сынамаларында, бауыр фиброзының басқа инвазиялық емес диагностикалық ем-шаралары кезінде немесе бауыр биопсиясында тұрақты немесе елеулі ауытқулар анықталған жағдайда емдеуді бастамау керек немесе тоқтату керек.

Пациенттердің 13-20% жиілігінде трансаминазалар белсенділігі қалыптың жоғары шегінен 2-3 есе өтпелі жоғарылауы хабарланған.

Бауыр ферменттері белсенділігінің тұрақты жоғарылауы және/немесе сарысулық альбумин деңгейінің төмендеуі ауыр гепатоуыттылықты білдіруі мүмкін. Бауыр ферменттері белсенділігінің тұрақты жоғарылауы жағдайында дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Гистологиялық өзгерістер, фиброз және сирек түрде цирроздың алдында бауырдың функционалдық сынамаларының ауытқуы байқалмауы мүмкін. Бауыр циррозы кезінде трансаминазалар деңгейінің қалыпты болған жағдайлары тіркелген.

Сондықтан, бауырдың функционалдық сынамаларымен қатар бауыр жағдайының инвазиялық емес диагностикалық ем-шараларын қарастыру керек. Бауыр биопсиясы пациенттің қосымша ауруларын, анамнезін және биопсияға байланысты қауіпті ескере отырып, жеке негізде қарастырылуы керек.

 Гепатоуыттылықтың қауіп факторларына алкогольді шамадан тыс қолдану, бауыр ферменттері деңгейінің тұрақты артуы, анамнездегі бауыр аурулары, отбасы анамнезіндегі тұқым қуалайтын бауыр аурулары, қант диабеті, семіздік, гепатоуытты препараттарды немесе химиялық заттарды бұрын қолдану және метотрексатпен ұзақ емдеу жатады.

Метотрексатпен емдеу кезінде, аса қажет жағдайларды қоспағанда, қосымша гепатоуытты препараттарды тағайындауға болмайды. Алкогольді тұтынудан аулақ болу керек (4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз). Басқа гепатоуытты препараттарды қабылдайтын пациенттерде бауыр ферменттерінің деңгейін мұқият бақылап отырған жөн.

Инсулинге тәуелді қант диабеті бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек, өйткені метотрексатпен емдеу аясында жекелеген жағдайларда трансаминаза белсенділігінің жоғарылауынсыз бауыр циррозы дамыған.

1. Бүйрек функциясын бақылау бүйрек жеткіліксіздігіне арналған тестілер және жалпы несеп талдауын жасау арқылы жүзеге асырылуы тиіс: метотрексат негізінен бүйрекпен шығарылатындықтан, бүйрек функциясы жеткіліксіз жағдайда плазмадағы метотрексат деңгейінің жоғарылауын күткен жөн, бұл күрделі теріс әсерлерінің көрініс беруіне әкеп соқтыруы мүмкін.

Бүйрек функциясы төмендеуі мүмкін жағдайларда (мысалы, егде жастағы пациенттерде) бақылау тексерулерін жиірек өткізген жөн. Сонымен қатар бұл метотрексат шығарылуына ықпал ететін препараттар, бүйректі зақымдауға қабілетті препараттар (мысалы, ҚҚСП), сондай-ақ қан түзу жүйесіне әсер етуге қабілетті препараттар бір мезгілде тағайындалатын жағдайларға да қатысты.

Дегидратация да метотрексат уыттылығын күшейтуі мүмкін.

1. 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 метотрексаттың тоқтатылуын талап етеді. Метотрексатпен емдеу кезінде пайда болатын тыныс алу ағзаларының зақымдану симптомдары (әсіресе, қақырықсыз құрғақ жөтел) немесе спецификалық емес пневмонит зақымданудың әлеуетті қауіптілігін айғақтай алады және әрі емдеуді тоқтатуды және тиянақты тексеруді талап етеді. Бұл эозинофилиямен жиі қатар жүретін жедел немесе созылмалы интерстициальді пневмониттің дамуы ықтималдығына байланысты және өмірге қауіп төндіретін жағдай болып табылады. Метотрексат қолданудан болатын өкпе зақымдануының клиникалық симптомдары алуан түрлі, алайда әдеттегі белгілері қызба, жөтел, тыныс тарылуы, гипоксемия және рентгенограммада өкпеден инфильтрат болуы жатады. Бұл зақымданулар кез-келген дозада пайда болуы 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.

1. Метотрексат иммундық жүйеге ықпал етуі арқылы вакцинацияға реакцияны нашарлатуы және иммунологиялық тестілер нәтижелеріне әсер етуі мүмкін. Препаратты созылмалы инфекциялық аурулары (Белдемшелі теміреткі, туберкулез, В немесе С гепатиті) бар пациенттерде өршу кезеңдерінен тыс қолданғанда, аурудың өршуі мүмкін екеніне орай, ерекше сақ болу талап етіледі. Метотрексатпен емделу кезінде тірі вакциналармен вакцинациялау жүргізілмеуі тиіс. 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 фолий қышқылы антагонистерін (триметопримді, сульфаметоксазолды) тағайындалғанда жедел мегалобластты панцитопенияның дамуы сипатталған.

Фотодерматиттер және күннен болатын күйіктер метотрексатпен емдеу аясында жаңғыруы мүмкін (кейінннен 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) метотрексат баяу шығарылады. 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.

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

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

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

Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ)

Метотрексатты көп жағдайда басқа иммуносупрессивті препараттармен бірге қабылдаған пациенттерде үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) жағдайлары туралы хабарланды. Үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) өлімге әкелуі мүмкін. Дәрігерлер пациенттерде үдемелі мультифокальді лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) симптомдарының бар-жоғын жүйелі түрде тексеруі қажет және жаңа немесе бұрыннан бар неврологиялық симптомдардың нашарлауы пайда болған жағдайда иммунитеті төмен пациенттерде дифференциалды диагностика жүргізуі керек.

Бұл метатрексаттың дәрілік түрінің бір дозасы құрамында 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, бұл құрамында натрий жоқ деп есептеуге мүмкіндік береді.

*Балаларда қолдану*

Препараттың 3 жасқа толмаған балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы мәліметтердің шектеулілігіне байланысты, препаратты аталған жас тобында пайдалану ұсынылмайды.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

*Бала туатын жастағы әйелдер/ Әйелдердегі контрацепция*

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

*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 («Қолдануға болмайтын жағдайлар» 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.

Метотрексат адамға тератогенді әсер ететіні көрсетілді: ұрықтың өлімі, түсік тастау немесе туа біткен даму ақауларын (мысалы , жақ-бет,жүрек-қантамыр, орталық жүйке жүйесі дамуының бұзылыстары мен аяқ-қолдардың ақауларын) туындататыны хабарланды.

Метотрексат жүктілік кезінде әсер еткен жағдайда өздігінен болатын түсіктің қаупі жоғарылауын, жүктілікте жатырішілік өсудің шектелуін және туа біткен даму ақауларын туындататын 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 шамаман 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.

*Бала емізу*

Метотрексат адамда емшек сүтіне өтеді. Метотрексат емшек еметін балаларда күрделі жағымсыз реакцияларды туғызуы мүмкін болғандықтан, метотрексатты бала емізу кезінде қолдануға болмайды (Қолдануға болмайтын жағдайлар 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.

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

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

*Дәрілік заттың автокөлікті және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Емдеу барысында орталық жүйке жүйесі тарапынан (қажу және бас айналуы сияқты) симптомдар дамуы ықтимал болғандықтан, метотрексат автомобиль және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне аз дәрежеден орташа дәрежеге дейін әсер беретін дәрілік зат болып саналады.

**Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

***Дозалау режимі***

Препаратты метотрексат қолдану тәжірибесі бар және метотрексатпен емдеу қаупін толық білетін дәрігер тағайындауы тиіс.

Препаратты енгізуді үнемі медициналық қызметкерлер жүргізіп отыруы тиіс.

Егер клиникалық жағдай мүмкіндік берсе, емдеуші дәрігер кейбір жағдайларда тері астына енгізуді науқастың өзіне тапсыруы мүмкін. Пациенттер метотрексатты өз бетінше енгізу кезінде инъекцияның дұрыс техникасына үйретілуі тиіс. Метофил препаратының алғашқы инъекциясын дәрігердің тікелей бақылауымен жүргізу керек. Метотрексат аптасына бір рет енгізіледі.

Пациент препараттың аптасына бір рет енгізілетіні жөнінде міндетті түрде хабарланған болуы тиіс. Инъекция үшін аптаның белгілі бір күнін белгілеу ұсынылады.

Метотрексат элиминациясы қосымша таралу көлемі бар (асцит, плевралық жалқық) пациенттерде төмендейді. Мұндай пациенттер уыттылыққа ерекше мұқият бақылауды талап етеді және дозаны төмендетуді немесе кейбір жағдайларда метотрексатты қабылдауды тоқтатуды талап етеді.

Метофил препаратын ревматоидтық артритті, ювенильді артритті, псориаздық артритті, псориазды, Крон ауруын емдеу үшін аптасына бір рет қана қолдану керек. Метофил препаратын қолдану кезіндегі дозадағы қателер өлімді қоса, елеулі жағымсыз реакцияларға әкелуі мүмкін. Өнімнің қысқаша сипаттамасының осы бөлімін мұқият оқып шығуыңызды өтінеміз.

*Ревматоидты артриті бар ересек пациенттер*

Ұсынылатын бастапқы дозасы **аптасына 1 рет** тері астына, бұлшықет ішіне немесе вена ішіне 7,5 мг метотрексаттықұрайды. Ауру айқындылығына және метотрексаттың жағымдылығына қарай, дозаны біртіндеп (аптасына 2,5 мг) арттыруға болады. Ең жоғары дозасы аптасына 25 мг-нан аспауы тиіс.

Аптасына 20 мг-нан асып кететін дозалары уытты әсерлер жиілігінің едәуір артуымен, әсіресе, қан түзу қызметінің бәсеңдеуімен қатар жүреді. Емге, әдетте, препаратты қолдана бастағаннан кейін 4-8 аптадан соң жауап беріледі. Қалаған нәтижеге жеткеннен кейін дозаны ең төмен тиімді демеуші дозаға дейін азайта бастау керек.

*Ювенильді созылмалы артриттің полиартритті түрлеріне шалдыққан 16 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдер:*

Дене бетінің ауданы 0,75 м2-ден кем балаларды осы препаратпен емдеуге болмайды. Егер 7,5 мг-нан төмен дозалар қажет болса, басқа медициналық препаратты қолдану керек.

Метотрексаттың ұсынылатын дозасы **аптасына бір рет** дене беткейі ауданына 10-15 мг/м2 құрайды. Емдеу тиімділігі жеткіліксіз болғанда дозаны **аптасына бір рет** 20 мг/м2 дене беткейі ауданына дейін арттыруға болады. Алайда, дәрілік заттың дозасын арттыру дәрігердің тексеріп отыру жиілігін де көбейтуді талап етеді. Ювенильді созылмалы артриті бар пациенттер балалар мен жасөспірімдерді емдеу саласында маманданған ревматологта бақылануы тиіс.

Препаратты 3 жастан кіші балаларда, препараттың осы жас тобындағы қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректердің шектеулі болғандықтан, пайдалану ұсынылмайды.

*Псориазы және псориаздық артриті бар пациенттер*

Емдеу басталардан бір апта бұрын идиосинкразиялық жағымсыз реакцияларды анықтау үшін 5-10 мг метотрексаттың тест-дозасын парентеральді енгізу ұсынылады. Ұсынылатын бастапқы дозасы - тері астына аптасына 1 рет 7,5 мг метотрексат. Дозаны біртіндеп арттырған жөн, бұл орайда ең жоғары дозасы көпшілік жағдайларда аптасына 25 мг метотрексаттан асырылмауы тиіс. Жалпы, 20 мг-нан асып кететін дозалары уытты әсерлер жиілігінің елеулі артуымен, әсіресе, қан түзу қызметінің бәсеңдеуімен қатар жүреді. Емге, әдетте, препаратты қолдана бастағаннан кейін 2-6 аптадан соң жауап беріледі. Қалаған жауапқа жеткеннен кейін доза ең төмен тиімді демеуші дозаға дейін біртіндеп азайтылуы тиіс.

*Ең жоғарғы апталық доза*

Қажет болса, дозаны ұлғайтуға болады, бірақ, тұтастай алғанда, ең жоғарғы ұсынылған апталық 25 мг дозадан аспауы тиіс. Кейбір ерекше жағдайларда жоғарырақ доза клиникалық тұрғыдан расталуы мүмкін, бірақ ол уыттылықтың едәуір жоғарылауына байланысты метотрексаттың ең жоғарғы ұсынылған апталық 30 мг дозасынан аспауы тиіс.

*Крон ауруы бар пациенттер*

Ремиссияның индукциясы: тері астына аптасына 25 мг. Емге жауап шамамен 8-12 аптадан соң күтіледі.

Демеуші ем: тері астына аптасына 15 мг.

Метотрексатты осы популяцияда Крон ауруын емдеуге пайдалануға ұсыну үшін балаларда қолдану тәжірибесі жеткіліксіз.

*Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Метотрексат бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс. Креатинин клиренсі мәніне қарай метотрексат дозасын төмендегі кестеге сәйкес түзету керек:

|  |  |
| --- | --- |
| Креатинин клиренсі, мл/мин | Метотрексат дозасы (%, қалыпты дозадан)  |
| > 60 | 100 % |
| 30-59 | 50 % |
| <30 | Метотрексатты қолдану қарсы көрсетілімді  |

*Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Қазіргі уақыттағы немесе анамнездегі, әсіресе, алкоголь ішуден болатын айқын бауыр аурулары бар пациенттерде, метотрексатты қолдану талапқа сай деп табылған жағдайда, оны аса сақтықпен қолданған дұрыс. Билирубиннің >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) деңгейінде метотрексат қарсы көрсетілген.

*Егде жастағы пациенттер*

Сақтықпен қолдану керек, бауыр мен бүйрек функциясының жас ұлғаюымен төмендеуіне, сондай-ақ организмде фолаттар қорының азаюына орай, дозаны азайту жағына қарай жиі түзету қажет.

*Организмде сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар (плевралық жалқық, асцит) пациенттер*

Метотрексаттың жартылай шығарылу кезеңі қалыпты жағдаймен салыстырғанда 4 есеге дейін ұзаруы мүмкін болғандықтан, организмде сұйықтықтың патологиялық жинақталуы бар пациенттер дозаны азайтуды, ал кейбір жағдайларда, препаратпен емді тоқтатуды қажет етеді.

***Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар***

Симптомдары: метотрексаттың уытты әсері негізінен қан түзу жүйесі тарапынан көрініс береді.

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.

***Енгізу әдісі және жолы***

Инъекцияға арналған метотрексат ерітіндісі тері астына енгізіледі.

*Метофил препаратын қолдану*

Инъекция үшін ең қолайлы жерлер мыналар болып табылады:

* санның жоғарғы бөлігі,
* іш, кіндіктің айналасын қоспағанда.
1. Инъекция орнын спиртті тампонмен сүртіңіз
2. Инеден қорғағыш қондырмасын алып тастаңыз.
3. Болжамды инъекция жасалатын орындағы теріні қатпарлап жинаңыз.
4. Тері қатпарын инъекция аяқталғанша және шприцті инъекция орнынан шығарып алғанша ұстап тұру керек.
5. Инені тері қатпарына 90º бұрыш жасай отырып толығымен енгізіңіз.
6. Поршеньді баса отырып, шрицтің ішіндегісін толығымен тері астына баяу енгізу керек. Поршеньге қысымды сақтай отырып, шприцті 90° бұрыш жасай отырып шығарып алыңыз.

Ине сақтандырғышы плунжерді босатқан кезде инені жабады. Иненің қорғағыш қабы инемен жарақаттанбау үшін инъекциядан кейін инені жабады. Бұл шприцтің қалыпты жұмысына әсер етпейді.

Шприцтің ішіндегісін толығымен пайдалану керек екенін ескеріңіз: бұл өнім ішінара дозаны жеткізуге арналмаған.

Емдеудің жалпы ұзақтығын дәрігер анықтайды.

Ескертпе:

Метотрексатты пероральді қолданудан енгізудің парентеральді тәсіліне ауысу кезінде пероральді енгізу тәсілінен кейін препараттың биожетімділігінің айырмашылығына байланысты дозаны төмендету қажет болуы мүмкін.

Қолданыстағы емдеу ұсыныстарына сәйкес фолий қышқылын тағайындау мәселесі қарастырылуы мүмкін.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну бойынша нұсқаулар***

Қолданар алдында емдеуші дәрігермен кеңесіңіз.

**ДП стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылдануы тиіс шаралар**

*Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы*

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

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

Жағымсыз әсерлердің ең маңыздысы - бұл қан түзу жүйесінің басылуы және асқазан-ішек жолдарының жұмысындағы бұзылулар.

*Өте жиі*

* бауыр функциясы көрсеткіштерінің ауытқуы (АЛТ, АСТ белсенділігінің, сілтілік фосфатаза және билирубиннің жоғарылауы)
* стоматит, диспепсия, жүрек айнуы, тәбет жоғалту, іш ауыруы

*Жиі*

* лейкопения, анемия, тромбоцитопения
* бас ауыру, шаршау сезімі, ұйқышылдық
* пневмония, эозинофилиямен жиі қатар жүретін интерстициальді альвеолит/пневмония. Аса зор күрделі интерстициальді пневмония симптомдары: қақырықсыз құрғақ жөтел, ентігу және қызба.
* ауыз қуысындағы ойық жаралар, диарея
* экзантема, эритема, тері қышынуы

*Жиі емес*

* фарингит
* панцитопения
* қант диабетінің дебюті
* депрессия, сананың шатасуы
* бас айналу
* цирроз, фиброз және бауырдың майлы өзгерістері, сарысу альбуминінің төмендеуі
* асқазан-ішек жолының ойық жаралары және одан қан кету, энтерит, құсу, панкреатит
* қуықтың қабынуы мен ойық жаралануы, бүйрек функциясының бұзылуы, несеп шығарудың бұзылуы
* фотосенсибилизация, шаштың түсуі, ревматизмдік түйіндердің ұлғаюы, васкулит, белдемелі теміреткі, терідегі герпес тәрізді бөртпелер, есекжем.
* қынаптың қабынуы мен ойық жаралануы
* артралгия, миалгия, остеопороз

*Сирек*

* инфекция (белсенді емес созылмалы инфекцияның қайта белсенділенуін қоса), сепсис, конъюнктивит
* аллергиялық реакциялар, анафилаксиялық шок, гипогаммаглобулинемия
* көңіл-күйдің өзгеруі
* көру бұзылыстары
* перикардит, перикардиальді жалқық, жүрек тампонадасы
* гипотензия, тромбоэмболиялық құбылыстар
* жедел гепатит
* өкпе фиброзы, өкпе пневмоцистозы, ентігу және бронх демікпесі, плевралық жалқық
* гингивит
* бүйрек жеткіліксіздігі, олигурия, анурия, электролит теңгерімінің бұзылуы
* пигментацияның ұлғаюы, акне, петехиялар, экхимоз, аллергиялық васкулит
* қызба, жараның нашар жазылуы
* компрессиялық сынулар

*Өте сирек*

* лимфома
* агранулоцитоз, сүйек кемігі функциясының ауыр бәсеңдеуі, лимфопролиферациялық бұзылулар
* ауыру, бұлшықет әлсіздігі немесе аяқ-қол парестезиясы, дәм сезудің бұзылуы (темір тату), құрысулар, менингизм, жедел асептикалық менингит, салдану
* бұлшықет ішіне немесе тері астына енгізгеннен кейінгі инъекция орнындағы жергілікті зақымданулар (стерильді абсцесс түзілуі, май тінінің ыдырауы).
* көрудің бұзылуы, ретинопатия
* бауыр функциясының жеткіліксіздігі
* гематемезис, мелена, уытты мегаколон
* Стивен-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы), тырнақ пигментациясының өзгеруі, жедел паронихиялар, фурункулез, телеангиоэктазиялар
* либидо төмендеуі, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, етеккір оралымының бұзылуы, қынаптық бөліністер

*Белгісіз (қолда бар мәліметтер негізінде бағалау мүмкін емес)*

* энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия
* мұрыннан қан кету, өкпенің альвеолярлық қан кетуі
* тері қабыршақтануы / қабыршақтайтын дерматит
* эозинофилия
* протеинурия
* астения, инъекция орнының некрозы, ісіну
* жақ сүйектің остеонекрозы (лимфопролиферациялық бұзылуларға қатысты салдарлы)

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей жүгіну қажет**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды сараптау Ұлттық Орталығы» РМК ШЖҚ

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

1 мл препараттың құрамында

*белсенді зат ‑* метотрексат1 50 мг

*қосымша заттар*: натрий гидроксиді2, натрий хлориді, инъекцияға арналған су3

1  Мөлшері заттың 100% есебінен көрсетілген, түзетуді заттың нақты мөлшерін ескере отырып жүргізу керек

2 Метотрексатты солюбилизациялау және рН мәнін реттеу үшін инъекцияға арналған суда 10% ерітіндіні пайдаланады (7.0-ден 9.0-ге дейін)

3 Препараттың мл ерітіндіге массасы = 1.02 г / мл 25 °C температурада

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Сарыдан қоңырға дейінгі түсті мөлдір ерітінді, іс жүзінде көзге көрінетін бөлшектерсіз.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

0.15 мл (7.5 мг), 0.20 мл (10 мг), 0.25 мл (12.5 мг), 0.30 мл (15 мг), 0.35 мл (17.5 мг), 0.40 мл (20 мг), 0.45 мл (22.5 мг), 0.50 мл (25 мг), 0.55 мл (27.5 мг) және 0.60 мл (30 мг) препаратты алдын ала толтырылған бекітілген инесі бар түссіз боросиликатты бейтарап шыныдан (I типті) жасалған цилиндрден, резеңке плунжерден және инеге арналған қорғаныш қалпақшадан тұратын сыйымдылығы 1 мл шприцке салынады. Шприцке өздігінен жабысатын қағаз заттаңбаны жабыстырады.

1 алдын ала толтырылған шприцтен ПВХ үлбірінен және қағаздан немесе алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

1 немесе 4 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

4 пішінді қаптамасы бар қорапқа алғашқы ашылуын бақылау үшін мөлдір стикер жапсырылады.

**Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

***Сақтау шарттары***

Түпнұсқалық қаптамасында, 30°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәлімет**

Onko Ilac San. Ve Tic. A.S.

Gebze, Organize Sanayi Bolgesi, 1700 Sokak, NO: l 703, Gebze/-Kocaeli, Түркиятелефон/факс: +90 850 250 66 56

электронды пошта: info@onkokocsel.com

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

7 Tasmowa st., Warsaw, 02-677, Польша

телефон/факс: +48 22 577 28 00

электронды поштасы: ra\_query@accord-healthcare.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын** **және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігіне жауапты** **ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Saa Pharma» ЖШС

050010, Алматы қ., Достық д., 38, № 705 кеңсе, KDC бизнес орталығы

Тел.: +7 (727) 345 10 12

Электронды поштасы: info@saapharma.kz