Метотрексат

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Метотрексат

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой	**1 таб.**
метотрексат	2.5 мг

50 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов, подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных).

Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Особо чувствительны к действию быстропролиферирующие ткани: клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого пузыря, полости рта. Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

Фармакокинетика

Всасывание при пероральном приеме зависит от дозы: при приеме 30 мг/м^2 всасывается хорошо, средняя биодоступность - 60%. Всасывание снижается при приеме в дозах, превышающих 80 мг/м^2.

У детей с лейкемией абсорбция колеблется от 23% до 95%. Время достижения C_{max} - от 40 мин до 4 ч. Пища замедляет всасывание и снижает C_{max}. Связь с белками плазмы - около 50%, преимущественно с альбумином.

После распределения в тканях высокие концентрации метотрексата в форме полиглутаматов обнаруживаются в печени, почках и особенно в селезенке, в которых метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

При приеме в терапевтических дозах практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Проникает в грудное молоко.

После перорального введения частично метаболизируется кишечной флорой, основная часть - в печени (независимо от пути введения) с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей

дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. $T_{1/2}$ у больных, получающих менее 30 мг/м^2 препарата, в начальной фазе составляет 2-4 ч, а в конечной фазе (которая является продолжительной) - 3-10 ч при использовании малых и 8-15 ч - при использовании больших доз препарата. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения препарата могут быть значительно пролонгированы.

Выводится преимущественно почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, с желчью выводится до 10% (с последующей реабсорбцией в кишечнике). Выведение препарата у больных с нарушением функции почек, выраженным асцитом или транссудатом значительно замедлено. При повторном введении накапливается в тканях в виде полиглутаматов.

Показания к применению:

— острый лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы;

— трофобластические опухоли;

— грибовидный микоз в далеко зашедших стадиях;

— тяжелые формы псориаза;

— ревматоидный артрит (при неэффективности других методов терапии).

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Лейкоз
- Лимфома
- Микоз
- Опухоли
- Псориаз
- Ревматоидный артрит

Противопоказания:

Применение метотрексата противопоказано при беременности и в период кормления грудью, при выраженных изменениях функции почек и печени, при гематологических расстройствах (таких как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия), при острой стадии инфекционных заболеваний, синдроме иммунодефицита, при повышенной чувствительности к метотрексату или другим составным частям таблетки, детям до 3-х лет.

С осторожностью. При асците, выпоте в плевральную полость, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, обезвоживании, подагре или нефролитиазе в анамнезе, ранее проводившейся лучевой терапии или химиотерапии, инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Способ применения и дозы:

Метотрексат в таблетках применяют внутрь. Дозы и сроки лечения устанавливают индивидуально в зависимости от схемы химиотерапии.

Трофобластические опухоли:

— 15-30 мг внутрь ежедневно в течении 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз.

— по 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. На курс лечения требуется 300-400 мг.

Острый лимфобластный лейкоз (в составе комплексной терапии):

— по 3.3 мг/м^2 в комбинации с преднизолоном до достижения ремиссии, затем по 15 мг/м^2 раза в неделю или 2.5 мг/кг каждые 14 дней.

Неходжкинские лимфомы (в составе комплексной терапии):

— по 15-20 мг/м^2 за 1 прием 2 раза в неделю;

— по 7.5 мг/м^2 ежедневно в течении 5 дней.

Ревматоидный артрит:

Начальная доза обычно составляет 7.5 мг один раз в неделю, которая принимается одномоментно или разделяется на три приема с интервалом в 12 ч. Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть повышена, при этом она не должна превышать 20 мг. Когда достигается оптимальный клинический эффект, следует начинать снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы. Оптимальная длительность терапии не известна. При ювенильном хроническом артрите для детей эффективными являются дозы 10-30 мг/м^2/нед (0.3-1 мг/кг).

Псориаз:

Терапия метотрексатом проводится в дозах от 10 до 25 мг в неделю. Дозу обычно наращивают постепенно, при достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Грибовидный микоз:

— по 25 мг 2 раза в неделю. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией больного и гематологическими показателями.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: анемия (в том числе апластическая), тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, лимфопролиферативные заболевания, гипогаммаглобулинемия, лимфаденопатия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гингивит, фарингит, энтерит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечение из ЖКТ (в том числе мелена, гематемезис), гепатотоксичность (острый гепатит, фиброз и цирроз печени, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз), панкреатит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, дизартрия, афазия, гемипарез, парез, судороги; при использовании в высоких дозах - транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность; необычная краниальная чувствительность, энцефалопатия (в том числе лейкоэнцефалопатия).

Со стороны органа зрения: коньюнктивит, нарушение зрения (в том числе преходящая слепота).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, перикардиальный выпот, снижение АД, тромбоэмболия (в том числе артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия).

Со стороны дыхательной системы: редко - фиброз легких, дыхательная недостаточность, альвеолит, интерстициальный пневмонит (в том числе фатальный), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), симптомы потенциально серьезной интерстициальной пневмонии - сухой не продуктивный кашель, отдышка, лихорадка.

Со стороны мочеполовой системы: тяжелая нефропатия или почечная недостаточность, азотемия, цистит, гематурия, протеинурия, нарушение спермато- и овогенеза, транзиторная олигоспермия, снижение либидо, импотенция, дисменорея, вагинальные выделения, гинекомастия, бесплодие, выкидыш, гибель плода, дефекты развития плода.

Со стороны кожных покровов: эритематозная сыпь, зуд кожи, крапивница, фоточувствительность, нарушение пигментации кожи, алопеция, экхимоз, телеангиоэктазия, угри, фурункулез, мультиформная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, изъязвление и некроз кожи, эксфолиативный дерматит. При лечении псориаза - ощущение жжения кожи, болезненные эрозивные бляшки на коже.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз, переломы.

Новообразования: лимфома (в том числе обратимая).

Общие реакции: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, аллергический васкулит, синдром лизиса опухоли, некроз мягких тканей, внезапная смерть, угрожающие жизни оппортунистические инфекции (в том числе пневмоцистная пневмония), цитомегаловирусные (ЦМВ) инфекции (в том числе ЦМВ-пневмония), сепсис (в том числе фатальный), нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, инфекции, вызванные Herpes zosteri Herpes simplex (в том числе диссеминированный герпес), сахарный диабет, повышенная потливость.

Передозировка:

Специфические симптомы передозировки метотрексатом отсутствуют, диагностируется по концентрации метотрексата в плазме.

Лечение: Введение специфического антидота - кальция фолината по-возможности немедленно, желательно в течение первого часа, в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата; последующие дозы вводят по мере надобности, в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови. Для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах проводят гидратацию организма и подщелачивание мочи, что ускоряет выведение метотрексата. Чтобы свести к минимуму риск нефропатии в результате образования осадка препарата или его метаболитов в моче, необходимо дополнительно определять pH мочи перед каждым введением и каждые 6 ч на протяжении всего периода применения кальция фолината в качестве антидота, пока концентрация метотрексата в плазме не станет ниже 0.05 мкмоль/л, для обеспечения pH выше 7.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Обладает тератогенным действием: способен вызывать смерть плода, врожденные уродства. В случае, если женщина забеременела во время терапии метотрексатом, следует решить вопрос о прерывании беременности в связи с риском побочного воздействия на плод. Метотрексат выделяется с грудным молоком, на период всего курса лечения грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Повышает аитикоагулянтную активность производных кумарина или индандиона и/или повышает риск кровотечений за счет снижения синтеза в печени прокоагулянтного фактора и нарушения образования тромбоцитов.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в крови, поэтому при лечении больных с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы противоподагрических лекарственных средств (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон); применение урикозурических противоподагрических лекарственных средств может увеличивать риск развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты на фоне лечения метотрексатом (предпочтительно использовать аллопуринол). Одновременный прием салицилатов, фенилбутазона, фенитоина, сульфаниламидов, производных сульфонилмочевины, аминобензойной кислоты, пириметамина или триметоприма, ряда антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол), непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических лекарственных средств (колестирамин) усиливает токсичность за счет вытеснения метотрексата из связи с альбуминами и/или снижения канальцевой секреции, что в ряде случаев может обусловливать развитие тяжелого токсического действия, иногда даже с летальным исходом.

Нестероидные противоспалительные препараты (НПВП) на фоне высоких доз метотрексата увеличивают концентрацию и замедляют элиминацию последнего, что может привести к смертельному исходу от тяжелой гематологической и желудочно-кишечной интоксикации. Рекомендуется прекратить прием фенилбутазона за 7-12 дней, пироксикама за 10 дней, дифлунизала и индометацина за 24-48 ч, кетопрофена и НПВП с коротким $T_{1/2}$ за 12-24 ч до проведения инфузии метотрексата в умеренных и высоких дозах и в течение по крайней мере 12 ч (в зависимости от концентрации метотрексата в крови) после ее окончания. Следует соблюдать осторожность при сочетании НПВП с низкими дозами метотрексата (возможно снижение выведения метотрексата почечными канальцами). Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию (например пробенецид), повышают токсичность метотрексата за счет уменьшения выведения его почками.

Антибиотики, плохо всасывающиеся в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол), снижают абсорбцию метотрексата и нарушают его метаболизм вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника.

Ретиноиды, азатиоприн, сульфасалазин, этанол и другие гепатотоксические лекарственные средства повышают риск развития гепатотоксичности.

L-аспарагиназа снижает выраженность противоопухолевого действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток.

Проведение анестезии с использованием динитрогена оксида может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита.

Применение цитарабина за 48 ч до или в течение 10 мин после начала терапии метотрексатом может обусловливать развитие синергидного цитотоксического эффекта (коррекцию режима дозирования рекомендуется проводить на основании контроля гематологических показателей).

Гематотоксические лекарственные средства повышают риск развития гематотоксичности метотрексата.

Метотрексат снижает клиренс теофилина.

Неомицин для приема внутрь может снижать абсорбцию метотрексата. У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA-терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение (УФО)), был выявлен рак кожи.

Сочетание с лучевой терапией может увеличивать риск угнетения костного мозга. Метотрексат может снижать иммунный ответ на вакцинацию живыми и инактивированными вирусными вакцинами.

Фолатсодержащие лекарственные средства (в том числе поливитамины) могут снизить эффективность терапии метотрексатом.

Назначение амиодарона пациентам, получающим терапию метотрексатом по поводу псориаза, может вызывать изъявление кожи.

Особые указания и меры предосторожности:

Метотрексат является цитотоксичным препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность. Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия. Ввиду возможного развития тяжелых и даже фатальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью информированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности. За проходящими терапию метотрексатом пациентами следует осуществлять надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались своевременно.

Перед началом или возобновлением терапии метотрексатом должен быть выполнен полный общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов, биохимический анализ крови с определением значений ферментов печени, билирубина, сывороточного альбумина, рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек, при необходимости - тесты на туберкулез и гепатит.

Для своевременного выявления симптомов интоксикации необходимо контролировать состояние периферической крови (число лейкоцитов и тромбоцитов: сначала через день, потом каждые 3-5 дней в течение первого месяца, затем 1 раз в 7-10 дней, в период ремиссии - 1 раз в 1-2 нед.), активность "печеночных" трансаминаз, функцию почек (азот мочевины, клиренс креатинина и/или креатин им сыворотки), концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, периодически проводить рентгеноскопию органов грудной клетки, обследование слизистой полости рта и глотки на наличие изъязвлении перед каждым применением. Контроль за состоянием костномозгового кроветворения рекомендуется проводить до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса.

Метотрексат потенциально может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности (в том числе к фиброзу и циррозу печени). Хроническая гепатотоксичность обычно развивается после длительного применения метотрексата (обычно в течение 2 или более лет) или достижения общей кумулятивной дозы не менее 1.5 г и может привести к неблагоприятному исходу. Гепатотоксический эффект может быть также обусловлен отягощенным сопутствующим анамнезом (алкоголизм, ожирение, сахарный диабет) и старческим возрастом. Ввиду токсического воздействия препарата на печень во время лечения следует воздерживаться от назначения пациентам других гепатотоксических препаратов за исключением случаев очевидной необходимости. За пациентами, принимающими другие гепатотоксические препараты (например лефлуномид) необходимо осуществлять тщательное наблюдение.

Для объективизации функции печени наряду с биохимическими параметрами рекомендуется проведение биопсии печени перед началом или через 2-4 месяца после начала лечения; при общей кумулятивной дозе 1.5 г и после каждых дополнительных 1-1.5 г. При умеренном фиброзе печени или любой степени цирроза терапию метотрексатом отменяют; при фиброзе легкой формы обычно рекомендуют повторную биопсию через 6 месяцев. Во время первоначальной терапии возможны незначительные гистологические изменения печени (незначительные портальное воспаление и жировые изменения), что не является основанием для отказа или прекращения лечения, но указывает на необходимость соблюдения осторожности при применении препарата

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника, которые могут привести к гибели больного.

Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО (возможна реакция фотосенсибилизации). В виду влияния на иммунную систему метотрексат может ухудшать реакцию на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов. Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 до 12 месяцев после приема препарата; другим членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот). Пациенты детородного возраста обоих полов и их партнеры должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и после лечения в течение как минимум 3 месяцев - мужчины и не менее одного овуляционного цикла - женщины.

После проведения курса лечения высокими дозами метотрексата для уменьшения его токсичности рекомендуется применение кальция фолината

Поскольку метотрексат способен оказывать влияние на центральную нервную систему (ощущение усталости, головокружение), пациентам, принимающим препарат, следует воздержаться от управления транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

При нарушениях функции почек

Применение метотрексата противопоказано при выраженных изменениях функции почек.

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено. При повторном введении накапливается в тканях в виде полиглутаматов.

При нарушениях функции печени

Применение метотрексата противопоказано при выраженных изменениях функции печени.

Применение в детском возрасте

Применение метотрексата противопоказано детям до 3-х лет.

Условия хранения:

Препарат хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Metotreksat