Метотрексат-Эбеве (концентрат)



Код АТХ:

- L01BA01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Метотрексат

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий желтого цвета, прозрачный, свободный от посторонних частиц.

	5 мл
метотрексат	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид - 88.09 мг, вода д/и - 4646.91 мг.

5 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
5 мл - ампулы темного стекла (5) - блистеры (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий желтого цвета, прозрачный, свободный от посторонних частиц.

	10 мл
метотрексат	1000 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид - 176.18 мг, вода д/и - 9293.82 мг.

10 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
10 мл - ампулы темного стекла (1) - пачки картонные с картонным держателем ампул.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий желтого цвета, прозрачный, свободный от посторонних частиц.

	50 мл
метотрексат	5000 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид - 880.9 мг, вода д/и - 46469.1 мг.

50 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов - аналогов фолиевой кислоты. Наряду с противоопухолевым обладает иммуносупрессивным действием.

Ингибирует 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 (в S-фазе). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Когда клеточная пролиферация злокачественных тканей больше, чем в большинстве нормальных тканей, метотрексат может привести к нарушению роста злокачественных образований без необратимого ущерба для нормальной ткани.

Механизм действия при ревматоидном артрите связан с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием препарата и обусловлен индукцией апоптоза быстропролифелирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибированием синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-1, FNO-a), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов IL-4, IK-10 и подавлением активности металлопротеиназ.

У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность), однако имеется ограниченное колличество исследований при длительном применении метотрексата (в отношении способности поддерживать ремиссию при ревматоидном артрите).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов в псориатических бляшках по сравнению с нормальной пролифирацией кожных клеток. Это различие в пролиферации клеток является основой для использования метотрексата для лечения псориаза.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При в/м введении C_{max} метотрексата в плазме крови достигается в течение 30-60 мин. Для лейкемических больных характерна широкая межиндивидуальная вариабельность в пределах от 1 до 3 ч.

После в/в введения первичное распределение составляет 0.18 л/кг (18% от массы тела). Распределение дозы насыщения – около 0.4-0.8 л/кг (40%-80% от массы тела).

Связывание с белками плазмы - около 50%, преимущественно с альбуминами. Возможно конкурентное вытеснение при одновременном применении с сульфанилмидами, салицилатами, тетрациклинами, хлорамфениколами, фенитаином.

При приеме в терапевтических дозах метотрексат не проникает через ГЭБ. Высокая концентрация метотрексата в ЦНС может быть достигнута при интратекальном введении.

Метаболизм

Метотрексат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Небольшое количество полиглютамат метотрексата может оставаться в тканях в течение длительного периода. Сохранение и пролонгированное действие препарата этих активных метаболитов различаются в зависимости от типа клеток, тканей и опухолей.

Выведение

Средние значения $T_{1/2}$ при применении метотрексата в дозе менее 30 мг/м^2 составляют 6-7 ч. У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, $T_{1/2}$ составляет от 8 до 17 ч.

От 80% до 90% введенной дозы выводится в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч. С желчью выводится около 10% или менее от введенной дозы с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушение функции почек, выраженный асцит или транссудат, а также одновременное применение препаратов, таких как слабые органические кислоты, которые также подвергаются канальцевой секреции, могут значительно увеличить концентрацию метотрексата сыворотке крови. В соответствии с распределением метотрексат кумулирует в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов и может задерживаться в указанных органах в течение нескольких недель или месяцев.

Показания к применению:

— трофобластические опухоли;

— острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты);

— нейролейкоз (профилактика и лечение);

— неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому;

— рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома, остеогенная саркома и саркома мягких тканей;

— грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии);

— тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, дерматомиозит, СКВ, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии).

Относится к болезням:

- Анкилозирующий спондилоартрит
- Артрит
- Артроз
- Вульвит
- Дерматит
- Дерматомиозит
- Кома
- Лейкоз
- Лимфома
- Миелома
- Микоз
- Опухоли
- Псориаз
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак шейки матки
- Рак яичников
- Ревматоидный артрит
- Спондилоартрит

Противопоказания:

— выраженная почечная недостаточность (КК<30 мл/мин);

— выраженная печеночная недостаточность;

— нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);

— тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;

— сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;

— язвы ротовой полости, язвы ЖКТ в активной фазе;

— одновременное применение метотрексата в дозе ≥15 мг/нед. с ацетилсалициловой кислотой;

— беременность;

— период лактации;

— повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью применяют препарат при наличии у пациентов нарушения функции печени и почек, сахарного диабета, ожирения и предшествующей терапии гепатотоксическими препаратами, дегидратации, асцита, угнетения костномозгового кроветворения, плеврального или перитонеального выпота, паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы - риск развития тяжелого генерализованного заболевания (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным - простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или

подозреваемый)); подагры (в т.ч. в анамнезе) или уратного нефроуролитиаза (в т.ч. в анамнезе), инфекции и воспаления слизистой оболочки полости рта, рвоты, диареи; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенного колита; обструктивных заболеваний ЖКТ; предшествующей химио- или лучевой терапии, астении, ацидурии (pH мочи менее 7), а также у детей и пожилых пациентов.

Способ применения и дозы:

В/м, в/в (путем струйных инъекций или инфузии), интратекальное, в/а введение. Дозы определяют в зависимости от массы тела или площади поверхности тела пациента, за исключением случаев интратекального введения, когда максимальная доза не должна превышать 15 мг, а максимальная рекомендованная концентрация составляет 5 мг/мл.

При наличии у пациента **гематологических нарушений** или **нарушений функции печени или почек** дозы необходимо снижать. Высокие дозы метотрексата (более 100 мг) обычно вводят путем в/в инфузий продолжительностью не более 24 ч. Часть дозы может быть введена путем начальной быстрой в/в инъекции.

Метотрексат (в виде монотерапии или в сочетании с другими цитотоксическими средствами, гормональной терапией, лучевой терапией и оперативным вмешательством) применяется для лечения широкого спектра неопластических заболеваний, поэтому дозы и схемы лечения могут значительно варьировать, в связи с чем, при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

При *лейкозе***:** 3.3 мг/м^2 поверхности тела ежедневно в течение 4-6 недель, в сочетании с другими цитостатическими средствами или 2.5 мг/кг массы тела каждые 2 недели. Поддерживающая терапия - 30 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Интенсивная терапия высокими дозами - 1-12 г/м^2 поверхности тела (в/в в течение 1-6 ч) каждые 1-3 недели. Либо 20 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю, в сочетании с другими цитостатическими средствами.

При *нейролейкозе* **-** 12 мг/м^2 интратекально в течение 15–30 секунд 1 или 2 раза/нед.

При лечении детей дозу подбирают в зависимости от возраста ребенка: **детям в возрасте до 1 года** назначают 6 мг, **детям в возрасте 1 года -** 8 мг, **детям в возрасте 2 лет -** 10 мг, **детям в возрасте 3 лет и старше -** 12 мг. Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести.

При *неходжкинской лимфоме:* 500-2000 мг/м^2 поверхности тела с интервалами 1 или 3 недели, в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Либо 7500 мг/м^2 поверхности тела в/в 1 раз в неделю.

При *кожной Т-клеточной лимфоме (грибовидный микоз)* **-** по 5-50 мг 1 раз в неделю. Снижение дозы и прекращение терапии производят согласно гематологическим показателям и клиническому состоянию пациента. Возможно назначение метотрексата в дозе 15-37.5 мг 2 раза в неделю у пациентов, которые плохо ответили на еженедельную терапию.

При *раке молочной железы* **-** в составе комбинированной химиотерапии 40 мг/м^2 поверхности тела в/в в 1-й день курса или в 1-й и 3-й дни курса, или в 1-й и 8-й дни курса, или 3 раза в год.

При *трофобластических опухолях* **-** по 15-30 мг в/м, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Либо по 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз, на курс лечения требуется 300-400 мг.

При ревматоидном артрите и псориазе лечение Метотрексатом-Эбеве должно осуществляться под наблюдением дерматолога, ревматолога и терапевта. Препарат применяют п/к, в/м или в/в.

При *ревматоидном артрите* у **взрослых** пациентов рекомендованная начальная доза составляет 7.5 мг метотрексата 1 раз в неделю. В зависимости от активности заболевания и переносимости терапии доза может быть постепенно увеличена с инкрементом 2.5 мг в неделю. Не следует превышать максимальную дозу 25 мг в неделю. Обычно терапевтический эффект проявляется приблизительно после 4-8 недель терапии. В случае достижения желаемого терапевтического эффекта лечение продолжают в минимально возможной эффективной поддерживающей дозе.

При *псориазе и псориатическом артрите* **взрослым** рекомендуется начальное парентеральное введение дозы 5-10 мг метотрексата за 1 неделю до начала терапии, с целью выявления идиосинкразических неблагоприятных эффектов. Затем начальная доза - 7.5 мг метотрексата 1 раз в неделю. Доза может быть постепенно увеличена, однако не следует превышать максимальную недельную дозу 30 мг метотрексата. Обычно терапевтический эффект проявляется через 2-6 недель после начала терапии. При достижении желаемого терапевтического эффекта лечение продолжают в минимально возможной эффективной поддерживающей дозе.

Пациентам с выраженными нарушениями функции почек необходима корректировка дозы в зависимости от КК (**при КК 30-50 мл/мин** дозу снижают на 50%, **при КК менее 30 мл/мин** метотрексат назначать не следует).

Пациентам с выраженными нарушениями функции печени Метотрексат-Эбеве назначают с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85.5 мкмоль/л).

Пожилым пациентам (старше 65 лет) может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом

ухудшается функция печени и почек.

Высокодозная терапия: от 2 до 15 г/м^2 в виде 4-6-часовой в/в инфузии с интервалом в 1-5 недель необходимо проводить с обязательным последующим введением кальция фолината, которое обычно начинают через 24 ч после начала инфузии метотрексата и вводят каждые 6 ч в дозе 3-40 мг/м^2 (в среднем - 15 мг/м^2) и выше в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови в течение 48-72 ч.

Побочное действие:

Частота развития побочных эффектов изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто - ≥1/10 назначений; часто - ≥1/100 назначений, нечасто - ≥1/1000 назначений, редко - ≥1/10 000 назначений, очень редко - ≤1/10 000 назначений.

Со стороны системы кроветворения: часто - угнетение функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); нечасто - панцитопения; очень редко - тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга, агранулоцитоз; частота неизвестна - мегалобластная анемия.

Со стороны ЦНС: часто - сонливость, головная боль, утомляемость; нечасто - депрессия, спутанность сознания, изменение настроения; редко - при применении метотрексата в низких дозах - транзиторные небольшие нарушения когнитивных функций, необычные ощущения в области черепа; очень редко - боль, миастения или парестезии в конечностях, извращение вкуса (металлический привкус во рту), эпилептические припадки, менингизм, паралич, бессонница.

Со стороны органов чувств: часто - нарушения зрения; нечасто - раздражение глаз; редко - конъюнктивит.

Со стороны дыхательной системы: часто - хронический интерстициальный пневмонит (симптомы, свидетельствующие о потенциально серьезном повреждении легких при интерстициальном пневмоните: сухой, непродуктивный кашель, укорочение дыхания, повышение температуры тела); нечасто - альвеолит, плевральный выпот; редко - фиброз легких, пневмоцистная пневмония, бронхиальная астма; очень редко - плевральная боль и утолщение листков плевры (при лечении метотрексатом в высоких дозах), острый отек легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - стоматит, тошнота, воспаление слизистых оболочек, потеря аппетита, диспепсия, анорексия, значительное увеличение активности печеночных трансаминаз; часто - диарея, изъязвление слизистой ротовой полости; нечасто - энтерит, рвота, цирроз печени, фиброз печени, стеатоз печени; редко - изъязвление слизистой желудочно-кишечного тракта; очень редко - синдром мальабсорбции, токсический мегаколон.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушение функции почек, расстройства мочеиспускания; редко - почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушения электролитного баланса.

Со стороны кожных покровов: часто - экзантема, эритема, зуд; нечасто - фоточувствительность, алопеция, опоясывающий лишай, васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница; редко - усиление пигментации; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). При воздействии ультрафиолетовой радиации усиление псориатических поражений кожи, усиление пигментации ногтей, острая паронихия, фурункулез и гидраденит.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - артралгия, миалгия, остеопороз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - васкулит, кровотечения различной локализации; нечасто - выпот в полость перикарда; редко - тампонада сердца, носовые кровотечения.

Со стороны иммунной системы: очень часто - снижение сопротивляемости к инфекциям, фарингит; нечасто - гипогаммаглобулинемия; редко - сепсис; очень редко - анафилактические реакции, увеличение числа ревматоидных узелков.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - изъязвление и воспаление влагалища; очень редко - потеря либидо, импотенция, олигоспермия, расстройства менструального цикла, влагалищные выделения.

Прочие: часто - озноб, недомогание, лихорадка, некроз; редко - ухудшение заживления ран. При в/м введении - ощущение жжения или повреждение тканей (образование стерильного абсцесса, деструкция жировой ткани) в месте инъекции; очень редко - доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы), лимфомы, в некоторых случаях регрессирующие после отмены метотрексата; частота не известна - диабет, другие метаболические нарушения, внезапная смерть.

Неблагоприятные реакции при интратекальном введении метотрексата

Острые: химический арахноидит, проявляющийся головной болью, болью в спине или плечах, ригидностью мышц задней части шеи и лихорадкой.

Подострые: парез (обычно транзиторный), параплегия, нарушение функции мозжечка.

Хронические: лейкоэнцефалопатия, проявляющаяся раздражительностью, спутанностью сознания, атаксией, мышечной спастичностью, иногда конвульсиями, деменцией, сонливостью, коматозным состоянием, в редких случаях с летальным исходом. При комбинировании лучевой терапии на область черепа и интратекального введения метотрексата возрастает частота случаев развития лейкоэнцефалопатии.

Передозировка:

Симптомы: главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение: специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат, нейтрализующий неблагоприятные токсические эффекты.

При случайной передозировке не позже чем через 1 ч после введения метотрексата вводят кальция фолинат (в/в или в/м) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10^{-7} ммоль/л.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи (pH более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых ("high-flux") диализаторов.

При передозировке при интратекальном введении, сразу следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией. Все эти процедуры следует выполнять на фоне интенсивной поддерживающей терапии и системного введения больших доз кальция фолината.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение метотрексата при беременности может вызывать серьезные пороки развития плода (увеличение частоты пороков развития черепа, сердечно-сосудистой системы и конечностей в 14 раз), поэтому Метотрексат-Эбеве противопоказан во время беременности.

Если во время лечения метотрексатом наступила беременность, необходимо проконсультироваться со специалистами касательно риска неблагоприятного воздействия метотрексата на плод.

Пациенты репродуктивного возраста (и женщины, и мужчины) должны пользоваться эффективными средствами контрацепции во время и, по меньшей мере, в течение 6 месяцев после окончания лечения Метотрексатом-Эбеве.

Метотрексат проникает в грудное молоко в концентрациях, опасных для младенца. Поэтому в период лечения метотрексатом грудное вскармливание необходимо прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *алкоголя* и сопутствующего приема других *гепатотоксичных* препаратов.

При комбинированной терапии метотрексатом и *лефлуномидом* возрастает частота развития панцитопении и гепатотоксичных эффектов.

Антибиотики для перорального применения (тетрациклины, хлорамфеникол и неабсорбируемые антибиотики широкого спектра действия) могут снижать всасывания метотрексата в ЖКТ и вмешиваться в энтерогепатическую циркуляцию вследствие ингибирования микрофлоры кишечника или угнетения бактериального метаболизма.

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и ЖКТ.

Пробенецид, слабые органические кислоты (например, "петлевые" диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять элиминацию метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться гематологическая токсичность.

Риск токсических эффектов метотрексата повышается в случае комбинированного применения с *НПВС* или салицилатами.

При сопутствующей терапии препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *сульфаниламидами, триметопримом/сульфаметоксазолом, хлорамфениколом, пириметамином*), следует принимать во внимание возможность развития более выраженных гематологических нарушений.

При сопутствующей терапии *препаратами, вызывающими дефицит фолатов* (например, *триметопримом/сульфаметоксазолом),* токсическое действие метотрексата может усиливаться.

Одновременное использование *непрямых антикоагулянтов* и *гиполипидемических препаратов (холестирамин)* усиливает токсичность метотрексата.

При комбинированном применении *противоревматических препаратов* (например, соли золота, пеницилламины, гидроксихлорохины, азатиоприны, циклоспорины) и метотрексата токсическое действие последнего не усиливается. В случае одновременного применения *сульфасалазина* и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.

При сочетанном применении метотрексата и *ингибиторов протонной помпы* (например*, омепразола или пантопразола)* почечная элиминация метотрексата может задерживаться, а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексата, что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора.

В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления *напитков, содержащих кофеин и теофиллин* (кофе, сладкие напитки, содержащих кофеин, черный чай). Метотрексат снижает клиренс теофиллина.

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и *флуклоксациллином* и *антиконвульсантами* (снижается концентрация метотрексата в крови), *5-фторурацилом* (увеличивается период полувыведения 5-фторурацила).

В случае сочетанного применения с другими *цитостатиками* клиренс метотрексата может снижаться.

Витаминные препараты или препараты железа для перорального применения, содержащие фолиевую кислоту, могут изменять ответ на терапию метотрексатом.

При смешивании растворов метотрексата *с хлорпромазина гидрохлоридом, дроперидолом, идарубицином, метоклопрамида гидрохлоридом, гепарином, преднизолона натрия фосфатом и прометазина гидрохлоридом* возможно выпадение осадка или помутнение раствора.

Вследствие конкурентного связывания с сывороточным альбумином при одновременном применении метотрексата с *фенилбутазоном, фенитоином,* токсичность метотрексата может быть увеличена.

У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации *с PUVA-терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение)* был выявлен рак кожи.

Следует соблюдать осторожность при одновременном введении *эритроцитарной массы* и метотрексата.

Сочетание с *радиотерапией* может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном введении с *живой вакциной* могут развиться тяжелые антигенные реакции.

L-аспарагиназа является антагонистом метотрексата.

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

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Парентеральное применение *ацикловира* на фоне интратекального введения метотрексата повышает риск развития неврологических нарушений.

Особые указания и меры предосторожности:

Метотрексат может быть назначен исключительно онкологом, имеющим опыт проведения антинеопластической химиотерапии. Принимая во внимание риск развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах безопасности.

При выявлении у пациента значимого количества жидкости в плевральных полостях или асцита следует эвакуировать жидкость путем дренирования перед началом терапии метотрексатом либо отказаться от применения метотрексата.

Появление симптомов токсического поражения пищеварительной системы, наиболее ранним из которых является стоматит, требует временного прекращения терапии метотрексатом в виду высокого риска развития

геморрагического энтерита и перфорации кишечника с летальным исходом в случае продолжения терапии.

В процессе лечения метотрексатом пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. Учитывая риск тяжелых или даже фатальных токсических реакций, пациенты должны быть подробно проинформированы о возможных осложнениях и рекомендуемых мерах предосторожности.

Перед началом лечения метотрексатом или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность печеночных ферментов, концентрацию билирубина, альбумина сыворотки, а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки и функциональные почечные тесты. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и гепатита.

В процессе лечения метотрексатом (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:

1. *Обследование ротовой полости и горла* для выявления изменений слизистых оболочек.

2. *Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.* Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение системы кроветворения. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение метотрексатом немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующей терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

3. *Функциональные печеночные пробы*. Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае любых отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. Обычно показатели нормализуются в течение 2 недель, после чего лечение по решению врача может быть возобновлено. При применении метотрексата по ревматологическим показаниям нет оснований для проведения биопсии печени с целью мониторинга гепатотоксичного действия препарата. При лечении больных псориазом необходимо оценивать целесообразность проведения биопсии печени до или в процессе лечения метотрексатом, исходя из современных научных рекомендаций. При такой оценке следует дифференцировать пациентов без факторов риска и пациентов группы риска (например, ранее злоупотреблявших алкоголем, со стойко повышенным уровнем активности печеночных ферментов, заболеваниями печени в анамнезе, наследственными заболеваниями печени в семейном анамнезе, больных сахарным диабетом, тучных пациентов, а также ранее принимавших гепатотоксичные препараты или контактировавших с гепатотоксичными химическими веществами). В случае стойкого повышения активности печеночных ферментов необходимо снижать дозы или прекращать лечение метотрексатом.

Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения препаратом не следует без явной необходимости назначать другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление алкоголя. Особенно внимательно контролировать активность печеночных ферментов следует у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности, лефлуномидом).

4. *Функциональные почечные пробы и исследование мочи*. Поскольку метотрексат экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в крови, следствием чего могут быть тяжелые побочные реакции. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, пожилых пациентов). Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами) или на систему кроветворения. Дегидратация также может потенцировать токсическое действие метотрексата.

5. *Исследование дыхательной системы*. Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать исследование функции легких. Легочные заболевания требуют быстрой диагностики и отмены метотрексата. Появление в период лечения метотрексатом соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциальной опасности поражения легких. В таких случаях метотрексат отменяют и тщательно обследуют пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, у типичного пациента с легочным заболеванием, вызванным применением метотрексата, наблюдается повышение температуры тела, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При дифференциальной диагностике следует исключать инфекционные заболевания. Поражение легких может наблюдаться при лечении метотрексатом в любых дозах.

6. Поскольку метотрексат оказывает воздействие на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными, хроническими инфекциями (такими, как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) ввиду их возможной активации. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Рекомендуется прерывать лечение метотрексатом за 1 неделю до хирургических вмешательств и возобновлять через 1 или 2 недели после операции.

При повышении температуры тела (более 38°С) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Метотрексат может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Злокачественные лимфомы могут развиваться и у пациентов, получающих метотрексат в низких дозах. В таких случаях препарат отменяют. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают терапию цитотоксическими препаратами.

До начала лечения Метотрексатом-Эбеве необходимо исключить беременность. Метотрексат обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия метотрексатом сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии метотрексатом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии метотрексатом и на протяжении 6 месяцев после ее завершения пациентам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии метотрексата на репродуктивность и развитие.

Хорошо известны жизнеугрожающие последствия интратекального введения метотрексата, поэтому в каждом индивидуальном случае необходимо оценивать соотношение риска и ожидаемой пользы от терапии. При появлении первых признаков серьезных побочных эффектов препарат отменяют.

При терапии высокими дозами возможно выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения pH 6.5-7.0 посредством перорального или в/в введения натрия бикарбоната (5 таб. по 625 мг каждые 3 ч) или ацетазоламида (500 мг перорально 4 раза/сут).

Метотрексат-Эбеве не содержит консервантов, поэтому допускается только однократный отбор препарата из контейнера, а неиспользованные растворы должны быть утилизированы.

Растворы для инфузий с концентрацией метотрексата 0.1 мг/мл или 3 мг/мл, приготовленные путем разведения Метотрексата-Эбеве 0.9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы, 10% раствором глюкозы, а также лактатным раствором Рингера, являются физически и химически стабильными по меньшей мере в течение 24 ч в случае хранения в защищенном от света месте, при температуре 5±3°C или комнатной температуре (20-25°C). С микробиологической точки зрения раствор для инфузий следует вводить сразу же после приготовления.

Метотрексат-Эбеве нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном инфузионном мешке или флаконе.

При манипуляциях с растворами метотрексата необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом.

Следует принимать меры для предотвращения попадания растворов метотрексата на кожу и слизистые оболочки. Если препарат все же попал на кожу или слизистые оболочки, пораженный участок немедленно промывают большим количеством воды.

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузии и введения метотрексата, должны уничтожаться в соответствии с утвержденной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Пациентам с выраженными нарушениями функции почек необходима корректировка дозы в зависимости от КК (**при КК 20-50 мл/мин** дозу снижают на 50%, **при КК менее 20 мл/мин** метотрексат назначать не следует).

С осторожностью следует применять препарат при нефроуролитиазе (в т.ч. в анамнезе).

При нарушениях функции печени

Пациентам с выраженными нарушениями функции печени Метотрексат-Эбеве назначают с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85.5 мкмоль/л).

Применение в пожилом возрасте

Пожилым пациентам (старше 65 лет) может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек.

Применение в детском возрасте

У детей препарат применяют с осторожностью.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15-25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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