Метотрексат-Эбеве (таблетки)



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:

Таблетки круглые, светло-желтого цвета (допускаются вкрапления от желтого до оранжевого или беловатого цвета).

	1 таб.
метотрексат	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

50 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - коробки картонные.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, светло-желтого цвета (допускаются вкрапления от желтого до оранжевого или беловатого цвета) с разделительной скошенной бороздкой с одной стороны.

	1 таб.
метотрексат	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

50 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - коробки картонные.

Таблетки продолговатые, двояковыпуклые, светло-желтого цвета (допускаются вкрапления от желтого до оранжевого или беловатого цвета) с разделительной скошенной бороздкой с одной стороны.

	1 таб.
метотрексат	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

50 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - коробки картонные.

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный, свободный от механических включений.

	1 мл
метотрексат	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

1 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций желтого цвета, прозрачный, свободный от механических включений.

	1 мл	**1 фл.**
метотрексат	10 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

5 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий желтого цвета, прозрачный, свободный от механических включений.

	1 мл	**1 фл.**
метотрексат	100 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода д/и.

5 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий желтого цвета, прозрачный, свободный от механических включений.

	1 мл	**1 фл.**
метотрексат	100 мг	1 г

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода д/и.

10 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий желтого цвета, прозрачный, свободный от механических включений.

	1 мл	**1 фл.**
метотрексат	100 мг	5 г

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода д/и.

50 мл - флаконы (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. Кроме того, метотрексат обладает иммуносупрессивными свойствами.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание из ЖКТ при приеме внутрь зависит от дозы: при приеме 30 мг/м^2 всасывается хорошо, средняя биодоступность - 50%. Всасывание снижается при приеме в дозах >80 мг/м^2 (вероятно, вследствие насыщения). Пища замедляет всасывание метотрексата и снижает C_{max}. T_{max} составляет 1-2 ч при приеме внутрь и 30-60 мин - при в/м введении.

Распределение

Связывание с белками плазмы - около 50%.

При приеме в терапевтических дозах, независимо от пути введения, метотрексат практически не проникает через ГЭБ (после интратекального введения в спинномозговой жидкости достигаются высокие концентрации). Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

После приема внутрь метотрексат частично метаболизируется кишечной флорой, основная часть - в печени (независимо от пути введения) с образованием фармакологически активной полиглютаминовой формы, ингибирующей дигидрофолатредуктаэу и синтез тимидина.

Выведение

$T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 2-4 ч, а в конечной фазе (которая является продолжительной) составляет 3-10 ч при использовании обычных доз и 8-15 ч - при использовании высоких доз препарата.

Выводится в неизмененном виде преимущественно с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (при в/в введении 80-90% выводится в течение 24 ч), с желчью выводится до 10% (с последующей реабсорбцией в кишечнике). При повторных введениях накапливается в тканях в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У **детей** с **лейкемией** абсорбция колеблется от 23 до 95%.

При **хронической почечной недостаточности** обе фазы выведения препарата могут быть значительно пролонгированы. Выведение препарата у пациентов с нарушением функции почек, выраженным асцитом или транссудатом значительно замедлено.

Показания к применению:

— трофобластические опухоли;

— острые лимфобластный и миелобластный лейкозы;

— нейролейкемия;

— неходжкинские лкмфомы, включая лимфосаркомы;

— 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 саркомы 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:

— выраженные анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

— почечная недостаточность;

— печеночная недостаточность;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

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

С *осторожностью* следует применять препарат при асците, выпотах 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 входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Метотрексат-Эбеве для инъекций может вводиться в/м, в/в, в/а или интратекально. Таблетки Метотрексат-Эбеве следует принимать внутрь перед приемом пищи, не разжевывая.

При *трофобластических опухолях* - по 15-30 мг внутрь или в/м, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в ≥1 неделю (в зависимости от признаков токсичности). Либо по 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом ≥1 месяц. Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз до суммарной дозы 300-400 мг.

При *солидных опухолях* в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами - 30-40 мг/м^2 в/в струйно 1 раз в неделю.

При *лейкозах или лимфомах* - по 200-500 мг/м^2 путем в/в инфузии 1 раз в 2-4 недели.

При *нейролейкемии* - по 12 мг/м^2 интратекально в течение 15-30 сек 1 или 2 раза в неделю.

При лечении детей дозу подбирают в зависимости от возраста: **детям в возрасте до 1 года** назначают 6 мг, **детям в возрасте 1 года** — 8 мг, **детям в возрасте 2 лет** — 10 мг, **детям старше 3 лет** - 12 мг.

Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести.

При применении *высокодозной терапии* - от 2 до 15 г/м^2 в виде 4-6-часовой в/в инфузии с интервалом в 1-5 недель 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 (обычно 15 мг/м^2) и выше в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови в течение 48-72 ч.

При *ревматоидном артрите* начальная доза обычно составляет 7.5 мг 1 раз в неделю, которая вводится одномоментно в/в, в/м или внутрь - по 2.5 мг через каждые 12 ч (всего 3 дозы). Дня достижения оптимального эффекта недельная доза может быть повышена, но при этом 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 *псориазе* внутрь, в/м или в/в струйно 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.

При *грибовидном микозе* в/м по 50 мг 1 раз в неделю или по 25 мг 2 раза в неделю или внутрь по 2.5 мг/сут в течение нескольких недель или месяцев. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией пациента и гематологическими показателями.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, лимфопения (особенно Т- лимфоциты), тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гингивит, глоссит, фарингит; редко - энтерит, диарея, зрозивно-язвенные поражения ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение; в отдельных случаях (при длительном ежедневном применении) - нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз, перипортальный фиброз и цирроз печени, некроз печени, жировая дистрофия печени, панкреатит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: энцефалопатия (при введении многократных доз интратекально, проведении лучевой терапии в области черепа), утомление, слабость, спутанность сознания, атаксия, тремор, раздраженность, судороги, кома; при интратекальном введении метотрексата - головокружение, неясность зрения, головную боль, боли в области спины, ригидность затылочных мышц, судороги, паралич, гемипарез.

Со стороны дыхательной системы: редко - интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций.

Со стороны мочевыделительной системы: цистит, нефропатия, нарушение функции почек (повышение уровня креатинина, гематурия).

Со стороны репродуктивной системы: нарушение процесса оогенеза, сперматогенеза, снижение либидо/импотенция, изменение фертильности, тератогенные эффекты.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, избыточное слезотечение, катаракта, светобоязнь, корковая слепота (при применении в высоких дозах), нарушение зрения.

Дерматологические реакции: кожная эритема и/или сыпь, кожный зуд, телеангиэктазии, фурункулез, депигментация или гиперпигментация, угри, шелушение кожи, фолликулит, алопеция (редко), обострение радиационного дерматита.

Аллергические реакции; лихорадка, озноб, сыпь, крапивница, анафилаксия, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фотосенсибилизация.

Прочие: иммуносупрессия (снижение устойчивости к инфекционным заболеваниям), недомогание, остеопороз, гиперурикемия, васкулит, артралгия/миалгия.

Передозировка:

Лечение: немедленно, желательно в течение первого часа, следует начать введение специфического антидота - кальция фолината 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 ощелачивание мочи.

При передозировке при интратекальном введении, следует сразу 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 кальция фолината в высоких дозах.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и, как минимум, в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении высоких доз метотрексата с различными НПВС (в т.ч. аспирин и другие салицилаты, азапропазон, дихлофенак, индометацин и кетопрофен) токсичность метотрексата может усиливаться. В ряде случаев возможно тяжелое токсическое действие, иногда даже с летальным исходом. При соблюдении специальных мер предосторожности и проведения соответствующего мониторинга применение метотрексата в низких дозах (7.5-15 мг в неделю), в частности при лечении ревматоидного артрита, в комбинации с НПВС не противопоказано.

При одновременном применении с сульфаниламидами, производными сульфонилмочевины, фенитоином, фенилбутазоном, аминобензойной кислотой, пробенецидом, пириметамином или триметопримом, рядом антибиотиков (в т.ч. пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол), непрямыми антикоагулянтами и гиполипидемическими препаратами (колестирамин) усиливается токсичность метотрексата. Антибиотики, плохо всасывающиеся из ЖКТ (в т.ч. тетрациклины, хлорамфеникол), снижают абсорбцию метотрексата и нарушают его метаболизм вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника.

При одновременном применении с метотрексатом ретиноиды, азатиоприн, сульфасалазин повышают риск развития гепатотоксичности. Парентеральное применение ацикловира на фоне интратекального введения метотрексата повышает риск развития неврологических нарушений.

При одновременном применении метотрексата с поливитаминными препаратами, содержащими фолиевую кислоту или ее производные, возможно снижение эффективности терапии метотрексатом.

L-аспарагиназа является антагонистом метотрексата.

Проведение анестезии с применением динитрогена оксида на фоне терапии метотрексатом может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита.

При одновременом применении с метотрексатом амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Метотрексат снижает клиренс теофиллина.

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эритроцитарной массы и метотрексата.

Сочетание терапии метотрексатом с радиотерапией может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию; при одновременном введении препарата с живой вакциной могут развиться тяжелые антигенные реакции.

Особые указания и меры предосторожности:

Следует соблюдать осторожность при применении метотрексата.

Лекарственные формы, содержащие консерванты (бензиловый спирт), нельзя использовать для интратекального введения и при высокодозной терапии.

При введении высоких доз метотрексата необходим тщательный контроль за пациентом для раннего выявления первых признаков токсических реакций.

Высокодозную терапию следует проводить только опытным химиотерапевтам, которые могут контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови в стационарных условиях под прикрытием кальция фолината.

Во время терапии метотрексатом в повышенных и высоких дозах следует контролировать pH мочи пациента: в день введения и в последующие 2-3 дня реакция мочи должна быть щелочной. Это достигается в/в капельным введением смеси, состоящей из 40 мл 4.2% раствора гидрокарбоната натрия и 400-800 мл изотонического раствора хлорида натрия, накануне, в день лечения и в последующие 2-3 дня.

Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах следует сочетать с усиленной гидратацией - до 2 л/сут.

Введение метотрексата в дозе ≥2 г/м^3 следует осуществлять под контролем его концентрации в сыворотке крови. Нормальным считается снижение содержания метотрексата в сыворотке крови через 22 ч после введения в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Повышение уровня креатинина на ≥50% от первоначального содержания и/или возрастание уровня билирубина требуют интенсивной дезинтоксикационной терапии.

Для лечения псориаза метотрексат назначают только пациентам с тяжелой формой болезни, которая не поддается другим видам терапии.

Для профилактики токсичности в процессе лечения метотрексатом следует периодически проводить анализ крови (1 раз в неделю), определять содержание лейкоцитов и тромбоцитов, проводить печеночные и почечные функциональные тесты.

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом следует прервать во избежание развития геморрагического энтерита и гибели пациента вследствие прободения кишечника.

У пациентов с нарушенной функцией печени период выведения метотрексата увеличен, поэтому терапию препаратом следует проводить с особой осторожностью, с понижением доз.

Нарушение функции почек зависит от дозы. Риск нарушения повышен у пациентов с пониженной почечной функцией или обезвоживанием, а также у пациентов, принимающих другие нефротоксическис препараты.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применение препарата при почечной недостаточности.

С осторожностью следует применять препарат при нефролитиазе в анамнезе.

При нарушениях функции печени

Противопоказано применение препарата при печеночной недостаточности.

Условия хранения:

Список Б. Раствор для инъекций и концентрат для приготовления раствора для инфузий следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°С. Таблетки следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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