

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА
(METHOTREXATETEVA)

Склад:

діюча речовина: метотрексат;

1 мл розчину містить 100 мг метотрексату;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена (при необхідності), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти Код АТС L01B A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Трофобластичні пухлини (хоріокарцинома, хоріоаденома, міхурний занос), гостра лімфобластна лейкемія, нейрорлейкоз, остеосаркома, неходжкінська лімфома, лімфома Беркітта, запущений рак голови та шиї, рак молочної залози, запущені стадії грибоподібного мікозу, тяжкі форми псоріазу, тяжкі випадки ревматоїдного артрити.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності або годування груддю, незадовільний стан харчування, тяжкі розлади печінки або нирок, порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія), алкогольна залежність, легенева токсичність, спричинена дією метотрексату, активні інфекційні захворювання, імунодефіцитний синдром.

Спосіб застосування та дози.

Дози і тривалість лікування встановлюються індивідуально, залежно від схеми хіміотерапії, показань, переносимості препарату. Лікування повинен проводити лікар, який має досвід застосування метотрексату. Розчин для ін'єкцій метотрексат не містить будь-яких антимікробних консервантів і тому не може бути використаний з того самого флакона для застосування наступних доз.

При розведенні 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози для інфузій продемонстрована хімічна та фізична стабільність у ході застосування приготовленого розчину для ін'єкцій протягом 24 годин при 15-25 °С.

Трофобластичні пухлини. Для пацієнтів, у яких немає метастазів або трохобластичні пухлини з метастазами не представляють ризику, щоденна доза препарату становить 15-30 мг внутрішньом'язово протягом 5 днів. Такі курси при необхідності повторюють 3-5 разів із перервою в 1 і більше тижнів.

Для пацієнтів з високим ризиком розвитку трохобластичних пухлин часто слід призначати комбіновану терапію, що включає 300 мг/м² метотрексату, а потім – фолієву кислоту.

Ефективність терапії оцінюється за показниками концентрації хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові.

Гостра лімфобластна лейкемія. Метотрексат застосовувати у складі комплексної терапії при гострій лімфобластній лейкемії у дозуванні 15-30 мг/м² внутрішньом'язово або внутрішньовенно раз на тиждень.

Гостру лімфобластну лейкемію у дітей лікувати шляхом проведення протокольної хіміотерапії. Лікувальний протокол складається з протоколів індукції, консолідації та реіндукції та регулюється відповідним наказом регуляторного органу країни.

Нейролейкоз. Препарат вводиться інтратекально, з інтервалом не менше 1 тижня. Максимальна концентрація при інтратекальному введенні становить 1 мг/мл. Можна розводити розчином 0,9 % натрію хлориду. Дозування препарату при інтратекальному введенні залежить від віку пацієнта: віком до 1 року – 6 мг, 1 рік – 8 мг, 2 роки – 10 мг, 3 роки і старше – 12 мг.

Для дорослих доза препарату не повинна перевищувати 15 мг. Лікування продовжувати до нормалізації цитології спинномозкової рідини, після чого рекомендується додаткове введення ще 1 дози, а потім переходити на профілактичні дози, які за величиною збігаються з лікувальними, а за інтервалами – суворо індивідуальні.

Остеосаркома. При лікуванні остеосаркоми препарат застосовувати у високих дозах (8-12 г/м²) у комбінації з іншими цитостатичними препаратами з наступною терапією із застосуванням фолієвої кислоти (див. пункт «Високі дози метотрексату»).

Лімфоми (у т.ч. лімфома Беркітта). На I-II стадії захворювання метотрексат у деяких випадках забезпечує тривалу ремісію навіть при застосуванні внутрішньо. На III стадії метотрексат застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними препаратами. Лікування всіх стадій вимагає кількох курсів терапії з перервою на 7-10 днів. Доза метотрексату у складі комплексної терапії становить 0,625-2,5 мг/кг на день. Дітям з неходжкінською лімфомою препарат застосовувати за схемою лікування гострої лімфобластної лейкемії.

Рак голови та шиї. При монотерапії вводиться 40 мг/м² 1 раз на тиждень до настання терапевтичного ефекту. Фолієву кислоту при цьому не застосовувати.

Рак молочної залози. Метотрексат вводиться внутрішньовенно у дозі 10-60 мг/м², при поширених формах раку, як правило, у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами. Такі самі режими застосовують для ад'ювантної терапії після мастектомії та/або промененевої терапії.

Грибоподібний мікоз. Метотрексат призначати внутрішньом'язово у дозуванні 50 мг 1 раз на тиждень або 25 мг 2 рази на тиждень.

У половині випадків терапія із застосуванням метотрексату призводила до клінічної ремісії. Зниження дози або відміна введення препарату визначається реакцією хворого і гематологічними показниками.

Псоріаз. Лікування псоріазу у жінок слід розпочинати одразу ж після закінчення менструального циклу. За тиждень до початку терапії із застосуванням метотрексату слід ввести пробну дозу 5-10 мг препарату парентерально для визначення ідіосинкратичних реакцій у пацієнтки.

Для дорослих схема дозування така: 10-25 мг внутрішньом'язово чи внутрішньовенно на тиждень. Дозу підвищувати поступово, при досягненні оптимального клінічного ефекту розпочинати зниження дози до найнижчої ефективної. Оптимальний результат у більшості пацієнтів настає через 2-3 місяці, а покращання – через 4 тижні лікування. Припинення застосування препарату призводить до рецидиву симптомів упродовж періоду від 2 тижнів до 6 місяців.

Ревматоїдний артрит. При застосуванні метотрексату внутрішньовенно або внутрішньом'язово початкова доза для дорослих пацієнтів становить 10 мг на тиждень. У разі необхідності це дозування метотрексату можна поступово збільшувати на 2,5 мг кожного тижня до досягнення максимальної дози 25 мг. За тиждень до початку терапії метотрексатом необхідно призначити пробну дозу препарату 5-10 мг парентерально для визначення ідіосинкразії у пацієнтів.

У більшості пацієнтів покращання спостерігається через 4-6 тижнів. Через 6 місяців досягається клінічний результат терапії, після якого іноді необхідно коригувати дозування для підтримки оптимального клінічного результату.

Після припинення терапії може настати рецидив ревматоїдного артрити.

Високі дози метотрексату. Принаймні за 24 години до введення метотрексату необхідно призначити натрію гідрокарбонат перорально: 1 г кожні 4-6 годин. Введення продовжувати також протягом 24 годин після введення останньої дози фолієвої кислоти. До початку терапії метотрексатом рівень рН у сечі має бути вищим 7,5, кліренс креатиніну має перевищувати 60 мл/хв, та вміст креатиніну у сироватці крові має бути меншим 120 μмоль/л. Діурез має перевищувати 2000 мл/м²/добу.

Дозування метотрексату варіюється від 200 мг/м² до 12000 мг/м². Таке дозування може бути призначене внутрішньовенно у концентрації від 2,5 до 25 мг/мл, в 0,9 % розчині натрію хлориду від 100 мл до 1 л відповідно. Тривалість інфузії – від 30 хвилин до 6 годин відповідно. Упродовж 24 годин після проведення такої терапії слід розпочати терапію із застосуванням фолієвої кислоти для захисту нормальних клітин від токсичного впливу метотрексату.

Дозування фолієвої кислоти залежить від дозування метотрексату. Стандартна терапія включає 15 мг

фолієвої кислоти внутрішньовенно кожні 3 години впродовж перших 24 годин, а потім – 15 мг фолієвої кислоти перорально кожні 6 годин упродовж наступних 24 годин. Якщо концентрація метотрексату у плазмі менше 10^{-7} моль/л, терапію фолієвою кислотою можна припиняти. У разі високого вмісту креатиніну в сироватці крові або у разі низького кліренсу креатиніну слід збільшити дозування фолієвої кислоти. Альтернативна схема відновлювальної терапії включає призначення фолієвої кислоти у дозуванні 5 % від загальної дози метотрексату, призначеної пацієнтові (максимальна доза фолієвої кислоти становить 500 мг) в 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом 2 годин, терапія фолієвою кислотою повинна розпочатися через 24 години після початку введення метотрексату. Після цього призначати 15 мг фолієвої кислоти перорально кожні 6 годин протягом 3 днів.

Зміна дозування.

Якщо кількість лейкоцитів або тромбоцитів знижується у перший день терапії, дозування метотрексату, при стандартній терапії з дозуванням 40 мг/м², потрібно змінити відповідно до нижченаведеної схеми з розрахунку на найнижчий показник.

% нормальної дози	Кількість лейкоцитів, мм ³	Кількість тромбоцитів, мм ³
100	> 3500	> 125 000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

Якщо кількість лейкоцитів становить 2500-3500 на мм³ та/або кількість тромбоцитів становить 75000-125000 на 1 мм³, слід припинити лікування на тиждень. У разі, якщо показники крові нормалізуються, лікування можна продовжити. Якщо показники крові не нормалізуються, слід зменшити дозування препарату.

Метотрексат не слід призначати пацієнтам, у яких кліренс креатиніну – менше 60 мл/хв. У випадку токсичного впливу на печінку лікування слід припинити.

Хворі з нирковою недостатністю

Пацієнти з нирковою недостатністю потребують зниження дози.

Хворі літнього віку

Хворим літнього віку метотрексат слід застосовувати з обережністю внаслідок зниження функції нирок та печінки. Необхідно розглядати можливість зменшення дози та уважно спостерігати за станом хворого.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є виразковий стоматит, лейкопенія, нудота і шлункові розлади, загальне погіршення самопочуття, раптова слабкість, підвищення температури тіла, озноб, сонливість та зниження імунітету. У цілому настання тяжких побічних ефектів та їх інтенсивність залежать від дозування та частоти прийому препарату.

Інфекції та інвазії: пневмонія, оперізувальний лишай, опортуністичні інфекції (іноді з летальними наслідками), цистити, вагініти, сепсис, фарингіти, пневмоцистна пневмонія, нокардіоз, гістоплазмоз, криптококоз, герпесний гепатит, дисемінований простий герпес, фурункульоз.

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кістки та поліпи) лімфома, синдром лізису пухлини, лімфопроліферативні порушення.

З боку шлунково-кишкового тракту: гінгівіт, фарингіт, стоматит, анорексія, нудота, блювання, діарея, блювання з домішками крові, інтестинальна кровотеча, шлунково-кишкові виразки, ентерит, біль у животі, мелена.

З боку крові і лімфатичної системи: анемія, лейкопенія та/або тромбоцитопенія, панцитопенія, пригнічення функції кісткового мозку, мегалобластна анемія, апластична анемія, нейтропенія, лімфаденопатія, еозинофілія.

Гепатобіліарні розлади: значне підвищення рівня печінкових трансаміназ, хронічна токсичність печінки (фіброз, цироз), жирове переродження печінки, гострий гепатит, атрофія печінки, некроз печінки.

З боку імунної системи: гіпогамаглобулінемія, анафілактичні реакції.

Порушення метаболізму: цукровий діабет.

Психічні порушення: порушення настрою, втрата лібідо.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, розлади зору, апатія, сплутаність свідомості, депресія, тимчасові когнітивні порушення, розлади мовлення (зокрема дизартрія, афазія), порушення чутливості, геміпарези, парези та судоми *при внутрішньовенному введенні* відзначається лейкоенцефалопатія у пацієнтів з остеосаркомами та в осіб, які отримували кранеоспінальну променеву терапію, гострі неврологічні синдроми (аномальна поведінка, фокальні сенсомоторні порушення та аномальні рефлекси) спостерігаються у пацієнтів, які застосовують високі дози метотрексату *при інтратекальному введенні* спостерігаються хімічний арахноменінгіт з симптомами у вигляді головного болю, болю у спині, ригідності потиличних м'язів, підвищення температури тіла; парези, зазвичай тимчасові, з паралічем верхніх та нижніх кінцівок, що вражає один або більше нервів спинного мозку; лейкоенцефалопатія із занепокоєнням, маніями, безсонням, атаксією, деменцією та іноді з сильними судомами.

З боку органів зору: подразнення очей, порушення зору, нечіткість зору, кон'юнктивіт, минуща сліпота, втрата зору.

Серцево-судинні порушення: артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбофлебіт, тромбоз мозку, тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), васкуліти, перикардит, ексудативний перикардит.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння: інтерстиціальний пневмоніт (іноді з летальними наслідками), легеневий фіброз, хронічні інтерстиціальні захворювання легень, задишка, плеврит, альвеоліт.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: тяжка нефропатія або ниркова недостатність, азотемія, дизурія, гематурія.

З боку репродуктивної системи: порушення овогенезу та сперматогенезу, тимчасова олігоспермія, порушення менструального циклу та вагінальні виділення, безпліддя, викидні, відхилення у розвитку плода, пригнічення сперматогенезу, імпотенція, вагінальні виразки, гінекомастія.

З боку шкіри і підшкірних тканин: еритематозні висипання, свербіж, кропив'янка, виразки, підвищена світлочутливість, аномальна пігментація, алопеція, екхімози, теленгіектазія, акне, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, раптовий псоріаз, збільшення ревматичних вузлів.

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія/міалгія, остеопороз.

Інші: зміни у місці введення, мукозит, підвищена втомлюваність, погане самопочуття, підвищена температура тіла, летальний наслідок.

Передозування.

Симптоми передозування проявляються у посиленні одного або більше побічних явищ. З продовженням лікування токсичні ефекти стають більш вираженими. У випадку передозування слід якомога швидше ввести фолієву кислоту, принаймні 15 мг кожні 3 години, внутрішньовенно. Дозування фолієвої кислоти та періодичність введення залежать від кількості введеного метотрексату та концентрації метотрексату у плазмі крові. Інтратекальне передозування лікується негайною люмбальною пункцією, з наступною вертикулолюмбарною перфузією та систематичною терапією із застосуванням фолієвої кислоти. У разі необхідності можна провести загальні підтримуючі заходи та провести переливання крові.

При значному передозуванні необхідна гідратація та алкалізація сечі, для попередження осадження метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату дозволяє інтенсивний інтермітуючий гемодіаліз з використанням діалізаторів із високою проникністю (high flux).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату, тому його не слід застосовувати у період вагітності. Пацієнти репродуктивного віку (і жінки, і чоловіки) та їхні партнери повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Якщо пацієнтка, яка лікується метотрексатом, все ж таки завагітніє, їй необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід.

На період лікування слід припинити годування груддю.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям, хворим на гостру лімфобластну лейкемію, нейрорлейкоз та неходжкінські лімфоми тільки у складі комбінованої терапії. Дуже обережно необхідно застосовувати немовлятам, оскільки у них знижені функції печінки та нирок.

Особливі заходи безпеки.

При приготуванні метотрексату для ін'єкцій слід використовувати захисні рукавиці, маску та захисні окуляри. Приготування метотрексату, як і приготування будь-якого цитостатичного медичного препарату, має відбуватись у приміщенні з вертикальною вентиляцією. Розлитий препарат необхідно змивати достатньою кількістю води.

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом необхідно проводити під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів.

Лікування псоріазу та ревматоїдних артритів слід проводити лише під наглядом дерматолога та ревматолога.

Під час лікування метотрексатом слід проводити такі лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, визначення кількості тромбоцитів та гематокриту; аналіз сечі та дослідження ниркової функції; визначення активності ферментів печінки; рекомендується флюорограма грудної клітки.

Пацієнти з плевральним випотом та асцитом повинні бути проліковані перед початком лікування для запобігання подовженню періоду напіввиведення метотрексату та розвитку токсичних явищ.

Як і інші цитотоксичні препарати, метотрексат може спричинити синдром лізису пухлини у хворих зі швидко зростаючими пухлинами. Для запобігання або зменшення проявів цього стану слід проводити відповідне симптоматичне лікування.

При лікуванні псоріазу рекомендується регулярно проводити такі дослідження: щомісяця – аналіз крові, кожні 1-3 місяці – дослідження печінкової та ниркової функцій. Зазвичай при терапії, спрямованій на лікування новоутворень, дослідження проводять частіше. На початку лікування чи при зміні дозування або впродовж періодів, коли збільшується ризик накопичення метотрексату в крові (наприклад, при зневодненні), слід проводити частіші медичні дослідження.

Після призначення метотрексату іноді спостерігалися тимчасові погіршення показників функції печінки, що зазвичай не вимагало змін у лікуванні. Постійні погіршення результатів досліджень печінкової функції до початку лікування та/або зниження рівня альбуміну в сироватці крові можуть вказувати на тяжку печінкову токсичність і вимагають подальших досліджень.

З обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з інфекційними захворюваннями, пептичними виразками, неспецифічними виразковими колітами, немовлятам та людям літнього віку.

У випадку виникнення тяжкої лейкопенії під час лікування метотрексатом можливий розвиток інфекційних захворювань. У таких випадках слід припинити терапію і провести симптоматичне антибактеріальне лікування.

Метотрексат може спричинити ураження нирок та розвиток ниркової недостатності. Рекомендовано регулярно перевіряти показники ниркової функції, зокрема алкаліні сечі та вимірювати сироваткові рівні метотрексату. При нефротоксичності показане припинення лікування метотрексатом.

У випадку тяжкого ураження кісткового мозку може знадобитися переливання крові або тромбоцитарної маси.

Легеневе захворювання, спричинене застосуванням метотрексату у дозах понад 7,5 мг на тиждень, може бути небезпечним на будь-якій стадії лікування. Такий стан не завжди піддається лікуванню. Симптоми легневих захворювань (особливо сухий непродуктивний кашель) або неспецифічна пневмонія, що зустрічаються на фоні терапії метотрексатом, можуть бути ознаками потенційно тяжкого ураження й вимагати припинення лікування та проведення ретельного обстеження пацієнта. При лікуванні пневмоній, спричинених застосуванням метотрексату, одразу ж після негайного припинення терапії, може знадобитися лікування кортикостероїдами. У випадку токсичного впливу на легені відновлення терапії із застосуванням метотрексату протипоказане.

Діарея та виразкові стоматити вимагають припинення терапії з огляду на ризик виникнення геморагічних ентеритів та летального наслідку пацієнта від кишкової перфорації.

Особливої уваги потребує лікування пацієнтів з порушеною функцією нирок, їм слід застосовувати знижені дози препарату, через подовжений час виведення метотрексату.

Для пацієнтів, які проходять тривалу терапію, наприклад, пацієнти з псоріазом, немає канцерогенних факторів. Дані про канцерогенні впливи на пацієнтів, які лікуються метотрексатом від ревматичних артритів, обмежені.

Чоловікам та жінкам слід застосовувати засоби контрацепції впродовж лікування метотрексатом та принаймні впродовж 3-х місяців після припинення терапії.

Незважаючи на те, що порівняно з лікуванням неопластичних захворювань при лікуванні псоріазу та ревматоїдних артритів застосовують невеликі дози метотрексату, можливе накопичення препарату та виникнення інтоксикації. Пацієнтів слід проінформувати про існуючі ризики та необхідність негайно повідомляти про симптоми інтоксикації. Після накопичення дози 1,5 мг, пацієнтам, які лікуються від псоріазу та ревматоїдних артритів, рекомендується біопсія печінки. Ознаки фіброзу чи цирозу печінки вимагають припинення терапії. Хоча зміни показників функції печінки зазвичай не свідчать про необхідність припинити лікування, пацієнтам слід застосовувати метотрексат з обережністю.

Псоріатичні ураження можуть посилюватись при сукупному впливі УФ опромінення. Після застосування метотрексату можуть з'являтися променевий дерматит та сонячні опіки.

Слід уникати комбінованого застосування метотрексату та інших потенційно гепатотоксичних лікарських засобів, а також вживання алкоголю.

Повідомлялося про випадки розвитку злоякісних лімфом у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату. Іноді вони зникали після відміни метотрексату без необхідності застосування цитотоксичних препаратів. У таких випадках слід спочатку припинити лікування метотрексатом. При відсутності ремісії розпочинають належну терапію.

При одночасному застосуванні з променевою терапією, метотрексат може збільшувати ризик некрозу м'яких тканин.

У дітей, що отримують метотрексат, рекомендується періодично проводити спеціальні тести на визначення пізнавальних здібностей для виявлення на ранній стадії когнітивних розладів.

У пацієнтів з існуючим порушенням кровотворення препарат слід застосовувати з обережністю або взагалі не застосовувати. При лікуванні псоріазу необхідно негайно припинити застосування метотрексату у випадку суттєвого зниження кількості формених елементів крові. Терапію метотрексатом у пацієнтів з новоутвореннями можна продовжувати тільки якщо потенційна користь переважає можливий ризик розвитку тяжкої мієлосупресії. Мієлосупресія також може відзначатися після інтратекального введення метотрексату. Пацієнти з глибокою гранулоцитопенією та пропасницею вимагають негайного обстеження та зазвичай парентерального застосування антибіотиків широкого спектру дії.

Вакцинація може виявитись неефективною, якщо проводиться під час терапії метотрексатом. Як правило, не рекомендується застосовувати живі противірусні вакцини.

У пацієнтів, які проходять терапію метотрексатом, повідомлялось про випадки розвитку генералізованих інфекцій після вакцинації проти віспи.

Повідомлялося про летальні випадки внаслідок інтерстиціальної пневмонії та поодинокі випадки розвитку інтерстиціальних обструктивних захворювань легень.

У випадку блювання, діареї чи стоматиту, що можуть призвести до зневоднення, слід відмінити терапію метотрексатом до нормалізації стану пацієнта.

Слід з особливою обережністю застосовувати метотрексат за наявності пептичної виразкової хвороби або виразкового коліту.

При застосуванні препарату одночасно з променевою терапією може підвищуватися ризик некрозу м'яких тканин та остеонекрозу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

З огляду на те що метотрексат може спричинити запаморочення, розлади зору, парез та геміпарез, слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не слід призначати *нестероїдні протизапальні засоби* до або під час лікування високими дозами метотрексату (> 10 мг метотрексату на тиждень). Відзначалися випадки летального наслідку пацієнтів унаслідок тяжких гематологічних розладів та кровотечі, які пов'язувалися з одночасним призначенням високих доз метотрексату та деяких нестероїдних протизапальних засобів.

Нестероїдні протизапальні засоби, саліцилати та інші слабкі органічні кислотиможуть знижувати нирковий кліренс метотрексату та посилювати його токсичність. Потенційна токсичність метотрексату збільшується особливо при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів та сечогінних засобів. У ревматології зазвичай слід застосовувати комбінацію метотрексату в невеликих дозах з нестероїдними протизапальними засобами.

Пробенецид, пеніциліни та інгібітори протонної помпи знижують транспортну функцію ниркових каналців, що може спричинити накопичення токсичних рівнів метотрексату.

Слід уважно спостерігати за станом хворого при супутньому застосуванні цих препаратів. При застосуванні разом з високими або низькими дозами спостерігалась також гематологічна та гастроінтестинальна токсичність.

Зв'язаний з білками метотрексат може витіснятися *саліцитами, нестероїдними протизапальними засобами, сульфонамідами, фенітоїном, тетрациклінами, хлорамфеніколом, р-амінобензойною кислотою, доксорубіцином, блеомицином, циклофосфамідом, аміноглікозидами, алопуринолом, вінкристином, гідрокортизоном, преднізоном, аспарагіназою та цитозином арабінозиду*. При підвищенні концентрації у плазмі крові незв'язаного метотрексату можуть посилюватися токсичні ефекти.

Слід з обережністю поєднувати високі дози метотрексату з потенційно *нефротоксичними (наприклад, цисплатин) препаратами*.

Слід з обережністю поєднувати метотрексат з потенційно *гепатотоксичними (наприклад, алкоголь, лефлунамід, азатіоприн, сульфазалін) речовинами*.

Пероральні антибіотики (включаючи тетрацикліни, хлорамфенікол та антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються організмом, так звані кишкові антисептики) можуть впливати на кишкову флору та блокувати адсорбцію метотрексату.

При застосуванні у комбінації з іншими *цитостатичними препаратами* може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що проявляється у підвищенні терапевтичної активності та посиленні токсичності.

У пацієнтів, що проходять *хвильову терапію*, можлива взаємодія з радіоактивними речовинами.

Пацієнтам, які застосовують метотрексат, не слід проводити вакцинації *живими вакцинами*. Частковий або повний захист забезпечується неактивованими вакцинами.

Вітамінні розчини, що містять фолієву кислоту, можуть зменшити ефективність системно застосовуваного метотрексату. Проте високі дози фолінату кальцію можуть зменшити ефективність інтратекально введеного метотрексату. Нестача фолієвої кислоти може посилити токсичність метотрексату. У деяких випадках повідомлялося про потенціювання пригнічення кісткового мозку у пацієнтів, які лікувалися метотрексатом у комбінації з антагоністами фолієвої кислоти (*іфриметоприм, сульфаметоксазол*). Не рекомендується застосування метотрексату у поєднанні з *сульфонамідами*.

Метотрексат може знижувати кліренс *теофіліну*.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти, який конкурентно інгібує дегідрофолатредуктазу – фермент, що сприяє перетворенню фолієвої кислоти у тетрагідрофолієву кислоту. Інгібування утворення тетрагідрофоліату обмежує кількість моновуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринів і перетворення дезоксиуридилату у тимідилат при синтезі ДНК, що спричиняє пригнічення процесів репарації та репродукції клітин.

Фармакокінетика.

Метотрексат при парентеральному введенні активно транспортується через клітинні мембрани, розповсюджується по тканинах організму з підвищеною концентрацією у нирках, жовчному міхурі, селезінці, печінці та шкірі. Метотрексат конкурує з редукованими фоліатами за активне транспортування через клітинні мембрани шляхом одnobічного, опосередкованого переносником процесу активного транспорту. Приблизно 50 % препарату в крові зв'язується з білками плазми крові та утримується протягом

кількох тижнів у нирках і протягом кількох тижнів у печінці. Підтримуюча концентрація у плазмі крові накопичення метотрексату у тканинах можуть бути отримані за допомогою щоденних повторних введень. Дози препарату не досягають терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині при парентеральному введенні. Метотрексат проникає крізь плаценту і виділяється у грудне молоко. Найвище співвідношення концентрацій препарату у грудному молоці та плазмі крові становить 0,08:1.

Метотрексат піддається метаболізму у печінці та всередині клітин з утворенням поліглутаматних форм, що можуть бути знову перетворені у метотрексат за участю гідролазних ферментів.

Препарат виводиться переважно нирками шляхом клубочкової фільтрації та активного транспортування. Незначна кількість препарату потрапляє у жовч і виділяється з фекаліями. Відзначено значну кореляцію між кліренсом метотрексату і креатиніну.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від помаранчевого до коричневого кольору розчин, практично не містить механічних включень.

Несумісність. Метотрексат не слід змішувати в одній ємкості з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності. 2,5 року.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 мл у флаконі, по 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармахеми Б.В.

Місцезнаходження. Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.