

ИНСТРУКЦИЯ МЕТОТРЕКСАТ ОРИОН ТАБ 2,5 МГ №100

МЕТОТРЕКСАТ ОРИОН

METHOTREXAT ORION

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

табл. 2,5 мг, № 30, № 100

Метотрексат 2,5 мг

№ UA/7608/01/01 от 02.08.2013 до 02.08.2018

табл. 10 мг, № 30, № 100

Метотрексат 10 мг

№ UA/7608/01/02 от 02.08.2013 до 02.08.2018

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

фармакодинамика. Метотрексат (4-амино-10-метилфолиевая кислота) — это антагонист фолиевой кислоты, ингибирующий восстановление фолиевой кислоты и рост клеток ткани. Метотрексат конкурентно угнетает фермент дигидрофолатредуктазу, предотвращая восстановление дигидрофолата до тетрагидрофолата, который необходим для синтеза ДНК и репликации клеток. В результате полиглутамации метотрексата, вызванной энзимом фолилполиглутамилатом, продолжительность цитотоксического эффекта действующего вещества в клетке увеличивается. Метотрексат является фазоспецифическим веществом, основное действие которого направлено на S-фазу митоза клеток. Как правило, наиболее эффективно он действует на активно пролиферирующие ткани, такие как злокачественные клетки, костный мозг, клетки плода, эпителий кожи, слизистую оболочку ротовой полости и кишечника, а также клетки мочевого пузыря. Поскольку пролиферация злокачественных клеток выше, чем у большинства нормальных клеток, метотрексат может замедлять пролиферацию злокачественных клеток, не вызывая при этом необратимых поражений нормальной ткани. Фармакокинетика. Эффект перорально принятого метотрексата зависит от величины дозы. Стах в плазме крови достигается в пределах 1–2 ч. Обычная доза метотрексата 30 мг/м² или ниже абсорбируется быстро и полностью. Абсорбция доз, превышающих 80 мг/м², неполная.

Приблизительно половина абсорбированного метотрексата обратимо связывается с белками плазмы крови, однако легко распределяется в тканях. Выведение осуществляется по трехфазовой схеме. В первой фазе метотрексат распределяется в организме, во второй — происходит почечная экскреция и в третьей он попадает в энтерогепатическое кровообращение. Экскретируется преимущественно почками.

Около 41% дозы выводится в неизменном виде с мочой в пределах первых 6 ч, 90% — за 24 ч. При нарушении почечной функции концентрация метотрексата в плазме крови и тканях может быстро повышаться.

ПОКАЗАНИЯ:

ревматоидный артрит в активной форме у взрослых. Обширный хронический псориаз, особенно у лиц пожилого возраста и инвалидов, в случае недостаточной эффективности других видов терапии. Острый лимфоцитарный лейкоз (поддерживающая терапия).

ПРИМЕНЕНИЕ:

таблетки Метотрексат Орион принимают не разжевывая за 1 ч до или через 1,5–2 ч после приема пищи. Лечение препаратом следует проводить под наблюдением врача-онколога, дерматолога или ревматолога, а также терапевта.

Дозы при ревматоидном артрите и псориазе

Псориаз. Рекомендуемая начальная доза — 7,5 мг/нед однократно или в виде разделенных доз (3 раза по 2,5 мг с интервалами 12 ч).

Ревматоидный артрит. Рекомендуемая начальная доза — 7,5 мг 1 раз в неделю. Терапевтический эффект обычно отмечают уже в первые 6 нед лечения, после чего состояние пациентов продолжает улучшаться еще 12 и более недель. Если через 6–8 нед терапии признаков улучшения, а также токсических эффектов нет, дозу можно постепенно повышать на 2,5 мг/нед. Обычно оптимальная недельная доза составляет 7,5–15 мг. Не следует превышать максимальную дозу 20 мг. Если после 8 нед лечения максимальной дозой эффекта нет, метотрексат следует отменить. В случае достижения терапевтического эффекта продолжают лечение в минимальных эффективных дозах. Оптимальная продолжительность терапии метотрексатом пока не определена, однако предварительные данные свидетельствуют о сохранении первоначального эффекта в течение не менее 2 лет в случае продолжения поддерживающей терапии. После прекращения лечения метотрексатом симптомы болезни могут возвращаться через 3–6 нед.

Дозы при злокачественных онкологических заболеваниях. Метотрексат можно применять перорально в дозах до 30 мг/м² поверхности тела. Более высокие дозы следует вводить парентерально. При поддерживающей терапии острого лимфолейкоза метотрексат назначают детям внутрь в дозах до 20 мг/м²/нед в сочетании с в/в и интратекальным введением для профилактики поражения ЦНС.

Лечение пациентов с нарушениями функции почек. Метотрексат необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции почек. Дозы корректируют в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе >50 мл/мин снижать дозу нет необходимости, при клиренсе 20–50 мл/мин дозу снижают на 50%, а при клиренсе <20 мл/мин метотрексат не назначают).

Лечение пациентов с нарушениями функции печени. Метотрексат назначают с большой осторожностью (в случае необходимости) пациентам со значительными нарушениями функции печени (существующими или в анамнезе, особенно вызванными злоупотреблением алкоголем). Метотрексат противопоказано применять при уровне билирубина >85,5 мкмоль/л.

Лечение пациентов пожилого возраста. Поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижаются резервы фолатов, целесообразно снижение доз для пациентов пожилого возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

значительные нарушения функции печени (уровень билирубина >85,5 мкмоль/л). Значительные нарушения функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин). Ранее диагностированные патологические изменения клеток крови, в частности гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Алкоголизм. Тяжелые, острые или хронические инфекции, иммунодефицитные состояния. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. Вакцинация живыми вакцинами противопоказана в период лечения метотрексатом. Язвы на слизистой оболочке ротовой полости или ЖКТ.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

обычно частота и тяжесть побочных реакций зависят от дозы, частоты и способа применения и длительности лечения. При возникновении побочных реакций следует снизить дозу или прекратить терапию и провести необходимые терапевтические мероприятия, например применить кальция фолинат.

Наиболее распространенными побочными реакциями, вызванными метотрексатом, являются угнетение костного мозга, которое проявляется лейкопенией и повреждением слизистой оболочки (язвенный стоматит), тошнота и другие желудочно-кишечные расстройства. Эти побочные реакции обычно обратимы и исчезают примерно через 2 нед после снижения одноразовой дозы метотрексата или увеличения интервала между приемами и/или применения фолината кальция. К другим часто возникающим побочным реакциям относятся, например недомогание, повышенная утомляемость, приступы холода и жара, головокружение и снижение иммунитета.

Метотрексат вызывает побочные реакции чаще всего при высоких и часто повторяющихся дозах, например, при лечении онкологических заболеваний. Побочные реакции, о которых сообщалось при применении метотрексата, приводятся ниже в соответствии с системами органов.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая единичные сообщения).

Инфекции и инвазии: часто — инфекционные заболевания; нечасто — оппортунистические инфекции; редко — опоясывающий лишай, сепсис.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто — лимфома¹.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто — лейкопения; нечасто — угнетение костного мозга, тромбоцитопения, анемия; очень редко — гипогаммаглобулинемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции анафилактического типа.

Со стороны эндокринной системы: редко — сахарный диабет.

Психические расстройства: редко — депрессия, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, повышенная утомляемость; редко — гемипарез; очень редко — раздражительность, дизартрия, афазия, летаргия.

Со стороны органа зрения: очень редко — конъюнктивит, нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — носовое кровотечение; редко — артериальная гипотензия, тромбоз эмболия; очень редко — перикардальный выпот, перикардит, васкулит.

Со стороны органов дыхания: нечасто — пневмонит, интерстициальный пневмонит (может быть летальным),

интерстициальный фиброз; редко — одышка; очень редко — пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, хроническое интерстициальное обструктивное заболевание легких, плеврит, сухой кашель.

Со стороны пищеварительного тракта: часто — стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея; редко — гингивит, фарингит, желудочно-кишечные язвы и кровотечения, энтерит; очень редко — гематемезис.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто — повышенные уровни трансаминаз; редко — гепатотоксичность, перипортальный фиброз, цирроз печени, острый гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — эритематозные высыпания, алопеция; нечасто — зуд, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; редко — фотосенсибилизация, акне, депигментация, крапивница, мультиформная эритема, болезненность псориазных повреждений, язвы на коже; очень редко — телеангиэктазии, фурункулез, кровоизлияния в кожу.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: редко — остеопороз, артралгия, миалгия, увеличение ревматоидных узлов.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность, нефропатия; очень редко — дизурия, азотемия, цистит, гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто — язвы влагалища; редко — снижение либидо, импотенция, нарушения менструального цикла; очень редко — образование дефектных яйцеклеток или сперматозоидов, временная олигоспермия, бесплодие, влагалищное кровотечение, гинекомастия.

1 Могут быть обратимыми.

2 Тяжелые побочные реакции со стороны ЖКТ, часто требующие снижения дозы.

При язвенном стоматите и диарее необходимо прекращение терапии метотрексатом из-за возможного развития язвенного энтерита и перфорации кишечника, что может привести к летальному исходу.

Также сообщалось о таких побочных реакциях, однако их частота неизвестна: панцитопения, сепсис, приводивший к летальному исходу, выкидыш, нарушения внутриутробного развития плода, повышенный риск токсических реакций (некроз мягких тканей, остеонекроз) во время радиотерапии, эозинофилия, альвеолит. Состояние при псориазных поражениях может ухудшиться из-за одновременного влияния метотрексата и ультрафиолетового излучения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

метотрексат могут назначать только врачи с опытом проведения терапии антиметаболитами.

Одновременное применение гепатотоксических или гематотоксических противоревматических препаратов, таких как лефлуномид, не рекомендуется.

Зарегистрированы летальные случаи острого и хронического интерстициального пневмонита, ассоциированного с эозинофилией. Типичные симптомы: одышка, кашель (особенно сухой, непродуктивный) и лихорадка. Пациентов необходимо проинформировать о возможном пневмоните и обязательном немедленном обращении к врачу при возникновении устойчивого кашля или одышки.

Если у пациента отмечают пульмонологические симптомы, лечение метотрексатом следует прекратить для исключения инфекции. Если есть подозрение, что заболевание легких вызвано метотрексатом, следует начать лечение ГК. Применение метотрексата следует прекратить.

Лечение псориаза метотрексатом следует ограничить и применять при тяжелом, неконтролируемом и изнурительном псориазе, который не поддается другим видам лечения. Применение метотрексата следует начать только после подтверждения диагноза с помощью биопсии и/или после консультации с дерматологом.

При лечении псориаза метотрексатом зарегистрированы летальные случаи.

Следует с большой осторожностью применять метотрексат пациентам с инфекциями, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом или истощением, лицам очень молодого или пожилого возраста. Если в процессе лечения возникла глубокая лейкопения, возможна угроза бактериальной инфекции.

Перед началом терапии метотрексатом врач должен сообщить пациенту о возможных тяжелых, даже летальных токсических реакциях, ассоциированных с терапией метотрексатом. Пациентов следует проинформировать о симптомах интоксикации и посоветовать им немедленно обращаться к врачу при их появлении.

Во время терапии следует тщательно следить за состоянием пациентов, принимающих метотрексат. Пациентам также следует подчеркнуть важность регулярных контрольных обследований и лабораторных анализов.

При возникновении побочных реакций следует снизить дозу лекарственного средства или прекратить лечение. Кроме того, требуется рассмотреть необходимость применения кальция фолината и/или периодического гемодиализа с диализатором с высокой интенсивностью потока.

Диарея и афтозный стоматит являются распространенными токсическими реакциями, при их появлении лечение следует прекратить из-за риска развития геморрагического энтерита или смертельно опасной перфорации кишечника.

Пациента следует четко проинформировать о том, что при лечении псориаза и ревматоидного артрита препарат следует применять 1 раз в неделю. Врач, если считает нужным, может указать в рецепте день недели, когда следует принимать препарат. Пациент должен осознать, насколько важно соблюдать прием препарата 1 раз в неделю, а неправильное ежедневное применение может привести к тяжелым токсическим реакциям.

В начале лечения следует провести следующие обследования: развернутый анализ крови, исследование функции печени и почек, рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При лечении ревматоидного артрита и псориаза рекомендуется проводить такие контрольные тесты: гематологическое обследование 1 раз в месяц, проверка функции печени и почек с интервалом 1–3 мес. При значительном

уменьшении количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение следует немедленно прекратить. Пациент должен сообщить о других симптомах, указывающих на наличие инфекции. Любые инфекции необходимо вылечить перед началом терапии метотрексатом.

При лечении онкологического заболевания контрольные обследования следует проводить чаще. При наличии риска повышения концентрации метотрексата в плазме крови, например, из-за высокой дозы или обезвоживания, гематологическое обследование и проверку функции печени и почек при необходимости следует проводить чаще. Во время терапии высокими дозами метотрексата следует также проверять щелочность мочи.

Выведение метотрексата снижено у пациентов с недостаточностью функции почек, асцитом или плевральным выпотом. Эти больные нуждаются в особо тщательном мониторинге, им может потребоваться снижение дозы метотрексата или прекращение терапии метотрексатом. Плевральный выпот и асцит необходимо дренировать до начала лечения метотрексатом.

При длительном лечении пациентов с ревматоидным артритом или псориазом следует обращать внимание на повышенный риск поражения печени. Метотрексат может оказывать гепатотоксическое действие, но обычно только после длительного применения. Зафиксированы случаи атрофии, жировой дегенерации, некроза и перипортального фиброза печени. К факторам риска тяжелого поражения печени относятся заболевания печени в анамнезе, завышенные показатели печеночных проб, употребление алкоголя. Из-за гепатотоксического действия метотрексата следует по возможности избегать других гепатотоксических препаратов в ходе лечения. Следует избегать или резко снизить употребление алкоголя. Риск токсического воздействия на печень повышен у больных, применяющих инсулин.

Исследование функций печени. Особое внимание следует обратить на признаки поражения печени. Лечение не следует начинать или необходимо прекратить уже начатое лечение при отклонении от нормы уровня печеночных проб или биопсии печени.

Функции печени обычно нормализуются в течение 2 нед, после чего можно рассмотреть продолжение терапии. Биопсия печени является единственным надежным методом определения степени поражения печени, и ее результат следует учитывать при принятии решения о лечении.

Мониторинг уровня сывороточных печеночных ферментов. Кратковременное повышение уровня печеночных ферментов в 2–3 раза по сравнению с верхней границей нормы выявлено у 13–20% пациентов. Если уровень печеночных ферментов неоднократно повышается, следует снизить дозу или прекратить лечение.

Необходимо контролировать уровень печеночных ферментов, особенно у пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические или миелотоксические средства (например лефлуномид).

Пациенты с риском нарушения функций печени. Первичные факторы риска: чрезмерное употребление алкоголя, неоднократное повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени в анамнезе, в том числе хронический, аутоиммунный или вирусный гепатит, наследственные нарушения функции печени. Вторичные факторы риска: сахарный диабет, ожирение, влияние гепатотоксических агентов в анамнезе.

Поскольку небольшое количество пациентов прекращают лечение по разным причинам после 2–4 мес терапии, пациентам с высоким риском следует провести первую биопсию в течение 3–6 мес после начала лечения.

Биопсия печени рекомендуется в процессе лечения пациентам с повышением лабораторных показателей (АсАТ или АлАТ более чем в 2 раза). Эта рекомендация также касается пациентов без склонности к нарушениям функции печени.

Биопсия печени необязательна в таких случаях: пожилой возраст, острое течение болезни, противопоказания к биопсии (нарушение сердечной функции, изменения показателей свертывания крови), ожидаемо короткая продолжительность жизни.

Почки. Метотрексат преимущественно выделяется почками. Следует тщательно контролировать функцию почек во время и после лечения. Нарушение функции почек возможно в результате значительного накопления метотрексата или даже повреждения почек. Следует соблюдать осторожность при почечной недостаточности.

Дозу метотрексата следует снизить для пациентов с почечной недостаточностью. Высокие дозы могут привести к осаждению метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. Рекомендованными профилактическими мерами являются достаточная гидратация и алкализация мочи до уровня pH 6,5–7 с в/в или пероральным применением бикарбоната натрия (5х625 мг в таблетках каждые 3 ч) или ацетазоламида (500 мг внутрь 4 раза в сутки).

Значительная почечная недостаточность является противопоказанием к терапии метотрексатом.

Иммунная система. Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменить реакцию на вакцинацию и результаты иммунологических тестов. Во время терапии следует избегать вакцинации живыми вакцинами.

Иммуносупрессивный эффект метотрексата следует учитывать, если для пациента необходимо сохранение иммунного ответа.

Особое внимание следует уделять при неактивных хронических инфекциях (таких как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности их потенциальной активации.

У пациентов с быстрорастущими опухолями терапия метотрексатом может спровоцировать синдром «распада опухоли». У пациентов, которые применяют низкие дозы метотрексата, могут возникнуть злокачественные лимфомы. В таких случаях лечение следует прекратить. Если лимфома не исчезает, следует начать цитостатическую терапию.

Одновременное применение метотрексата и радиотерапии может повысить риск некроза мягких тканей и костей.

Терапия высокими дозами метотрексата должна сопровождаться применением фолината кальция. При применении фолината кальция, гидратации и алкализации мочи у пациента необходимо постоянно контролировать потенциальные токсические эффекты и выведение метотрексата.

Терапию фолилатом кальция следует прекратить, когда концентрация метотрексата в плазме крови $<5 \cdot 10^{-8}$ моль/л. При повышении концентрации креатинина в плазме крови дозу фолилата кальция следует повысить. Серьезные побочные эффекты и летальные случаи зарегистрированы при одновременном приеме метотрексата и НПВП.

При лечении метотрексатом ревматоидного артрита можно продолжать лечение ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП, а также стероидами в невысоких дозах. Однако следует учитывать, что одновременное применение НПВП и метотрексата может вызвать повышенный риск развития токсичности. Для пациентов с терапевтической реакцией на лечение метотрексатом дозу стероидов можно постепенно снижать.

Взаимодействие между метотрексатом и другими противоревматическими средствами, такими как золото, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин или другими цитотоксическими средствами, изучена не полностью, а их сочетанное применение может повысить риск частоты побочных реакций.

Одновременное применение метотрексата с антагонистами фолатов, такими как триметоприм, сульфаметоксазол, в редких случаях может вызвать острую мегалобластную панцитопению.

Острая интоксикация, вызванная метотрексатом, может потребовать терапии фолиевой кислотой.

Метотрексат может вызывать побочные реакции со стороны мочевыводящей системы, такие как цистит и гематурия.

Мужчин и женщин, которые лечатся метотрексатом, следует проинформировать о неблагоприятном воздействии препарата на репродуктивную систему. Зарегистрированы пороки развития яйцеклеток и спермы, олигоспермия, нарушения менструального цикла и бесплодие.

Метотрексат может вызвать снижение фертильности, олигоспермию, расстройства менструального цикла и аменорею во время лечения и на короткий период после прекращения терапии. Выявлен тератогенный эффект метотрексата; это вызывало эмбриотоксический эффект, спонтанный аборт, внутриутробную смерть плода и/или врожденные пороки развития плода. Метотрексат не рекомендуется для женщин репродуктивного возраста, если нет соответствующих доказательств, что польза от применения ожидаемо превышает потенциальный риск. Метотрексат не следует назначать при псориазе в период беременности.

Мужская фертильность. Метотрексат может быть генотоксичным. Мужчины, принимающие метотрексат, должны использовать контрацептивные средства, поскольку установлено, что метотрексат увеличивает количество дефектных сперматозоидов. Следует избегать оплодотворения в течение не менее 6 мес после лечения. В случае приема высоких доз метотрексата для лечения рака рекомендуемый период применения контрацепции составляет 2 года.

Поскольку метотрексат может привести к тяжелым и необратимым патологическим изменениям образования спермы, мужчинам следует узнать о возможности консервации спермы до начала лечения.

Репродуктивный риск, вызванный лечением, следует обсудить с пациентами репродуктивного возраста.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять это лекарственное средство.

Во время лечения метотрексатом необходимо избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин и теофиллин (кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай).

Применение в период беременности или кормления грудью

Период беременности. Применение метотрексата противопоказано в период беременности. Есть сообщения о тератогенном влиянии на человека и несколько видов животных (пороки развития лицевой части черепа, сердечно-сосудистой системы и конечностей). У женщин репродуктивного возраста беременность следует исключить надлежащими методами, такими как тест на беременность до начала лечения метотрексатом.

Пациентам, которые лечатся метотрексатом, следует посоветовать применять надежную контрацепцию во время терапии и в течение не менее 6 мес после ее завершения. В случае приема высоких доз метотрексата для лечения рака период избежания беременности должен составлять 2 года. Женщин репродуктивного возраста следует подробно проинформировать о риске для плода, если они забеременеют при лечении метотрексатом.

Однако если пациентка забеременела в этот период, ее следует проинформировать о рисках и потенциальном влиянии на развитие ребенка. Также она должна получить генетическую консультацию.

Поскольку метотрексат может быть генотоксичным, женщины, планирующие беременность, должны получить генетическую консультацию до начала лечения.

Период кормления грудью. Кормление грудью противопоказано при терапии метотрексатом, поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может вызвать интоксикацию у ребенка. Следует прекратить грудное вскармливание до начала лечения.

Дети. Препарат применяют у детей с острым лимфоцитарным лейкозом (в качестве поддерживающей терапии).

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Во время лечения метотрексатом могут возникнуть симптомы со стороны ЦНС, такие как повышенная утомляемость и головокружение, что может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

после абсорбции метотрексат частично связывается с альбумином плазмы крови. Некоторые лекарственные средства (например салицилаты, сульфонамиды, фенитоин, некоторые антибиотики, такие как пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин и цефалотин) уменьшают его связывание с белками. В таких случаях при одновременном применении может повыситься токсичность метотрексата. Поскольку

пробенецид и слабые органические кислоты, например петлевые диуретики, а также пиразолы снижают канальцевую секрецию, следует соблюдать осторожность при применении этих лекарственных средств в сочетании с метотрексатом.

Необходимо избегать применения в комбинации с метотрексатом других потенциально нефро- и гепатотоксичных средств (включая алкоголь). Следует быть особенно внимательными при наблюдении пациентов, которым проводят терапию метотрексатом в комбинации с азатиоприном или ретиноидами. Одновременное применение метотрексата и лефлуномида может повысить риск панцитопении. НПВП не следует применять до или одновременно с высокой дозой метотрексата. Получены сообщения о том, что комбинированный прием некоторых НПВП и метотрексата в высоких дозах повышают концентрацию метотрексата в плазме крови, а также желудочно-кишечную и гематологическую токсичность последнего. При применении метотрексата в более низких дозах эти лекарственные средства, как выявлено в исследованиях на животных, снижают канальцевую секрецию метотрексата и повышают его токсичность. Однако пациенты с ревматоидным артритом обычно хорошо переносят дополнительную терапию НПВП. Дозы метотрексата, применяющиеся для лечения ревматоидного артрита (7,5–15 мг/нед), не намного ниже тех, которые применяют при терапии псориаза. Более высокие дозы могут вызвать непредвиденную токсичность.

Витаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, могут изменить реакцию на метотрексат.

Есть сообщения, что прием комбинации триметоприм/сульфаметоксазол в единичных случаях повышал супрессию костного мозга из-за повышенного антифолатного эффекта.

Сообщалось о супрессии костного мозга и снижении концентрации фолатов при сочетанном применении триамтерена и метотрексата.

Выявлено, что сочетанное применение метотрексата и омепразола продлевает выделение метотрексата почками. При одновременном применении ингибиторов протонной помпы, таких как омепразол или пантопразол, может возникнуть их взаимодействие.

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина. Следует контролировать концентрацию теофиллина при его применении в комбинации с метотрексатом.

Метотрексат повышает уровень меркаптопурина в плазме крови. Одновременное применение метотрексата и меркаптопурина может потребовать коррекции дозы.

Вакцинация живыми вакцинами во время терапии метотрексатом противопоказана из-за угрозы тяжелых и смертельно опасных инфекций.

Цитотоксические препараты могут уменьшать всасывание фентоина, что может снижать эффективность фентоина и повышать риск приступов. Влияние фентоина на печеночный метаболизм может снижать эффективность цитотоксических препаратов или повышать токсичность.

Циклоспорин может потенцировать силу действия и токсический эффект метотрексата. Одновременное применение этих препаратов связано с риском иммуносупрессии и лимфопролиферации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

случаи передозировки, в том числе летальные, зарегистрированы, когда метотрексат ошибочно принимали 1 раз в сутки вместо 1 раза в неделю. В таком случае обычно сообщалось о гематологических и гастроэнтеральных симптомах.

Основная мишень метотрексата — органы кроветворения.

Фолинат кальция эффективно нейтрализует прямое гематотоксическое действие метотрексата.

Парентеральную терапию фолинатом кальция следует начинать не позднее чем через 1 ч после применения метотрексата. Доза фолината кальция должна быть по меньшей мере такой же, как и доза метотрексата, принятая пациентом.

При значительной передозировке необходима гидратация и алкализация мочи для предупреждения осаждения метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Выявлено, что гемодиализ или перитонеальный диализ не влияют на выведение метотрексата. И наоборот, эффективный клиренс метотрексата был достигнут с помощью периодического гемодиализа с диализатором с высокой интенсивностью потока.

Для определения эффективной дозы фолината кальция и продолжительности терапии необходим контроль за концентрацией метотрексата в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

при температуре не выше 25 °С.