

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА
(METHOTREXATE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 мл розчину містить 25 мг метотрексату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, 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 артриту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату, вагітність і період годування груддю, незадовільний стан харчування, тяжкі розлади печінки або нирок, гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, алкогольна залежність, легенева токсичність, спричинена дією метотрексату.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

Гостра лімфобластна лейкемія. Метотрексат застосовують у складі комплексної терапії при гострій лімфобластній лейкемії в дозуванні 15 - 30 мг/м² внутрішньом'язово чи внутрішньовенно раз на тиждень. Гостру лімфобластну лейкемію у дітей лікують шляхом проведення протокольної хіміотерапії. Лікувальний протокол складається з протоколів індукції, консолідації та реіндукції та регулюється відповідним наказом регуляторного органу країни.

Нейрорлейкоз. Препарат вводять 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 продовжують до нормалізації цитології спинномозкової рідини, після чого рекомендується додаткове введення ще 1

доза, а потім переходять на профілактичні дози, які за величиною співпадають з лікувальними, а за інтервалами – суворо індивідуальні.

Остеосаркома. При лікуванні остеосаркоми препарат застосовують у високих дозах (8 - 12 г/м²) в 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 застосовують у комбінації з іншими протипухлинними препаратами. Лікування всіх стадій вимагає декількох 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 застосовують за схемою лікування гострої лімфобластної лейкемії.

Рак голови та шиї. При монотерапії вводять 40 мг/м² 1 раз на тиждень до настання терапевтичного ефекту. Фолієва кислота при цьому не застосовується.

Рак молочної залози. Метотрексат вводять внутрішньовенно в 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 променевої терапії.

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

В 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 в жінок слід розпочинати відразу 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 в пацієнтки.

Для дорослих схема дозування така: 10 - 25 мг внутрішньом'язово чи внутрішньовенно на тиждень. Дозу підвищують поступово, при досягненні оптимального клінічного ефекту розпочинають зниження дози до найнижчої ефективної. Оптимальний результат в більшості пацієнтів настає через 2-3 місяці, а покращання – через 4 тижні лікування. Припинення застосування препарату призводить до рецидиву симптомів впродовж 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. За необхідності, це дозування метотрексату може поступово збільшуватися на 2,5 мг кожного тижня до досягнення максимальної дози 25 мг. При наступному збільшенні дози слід дотримуватися одного режиму інтервалів – приблизно 6 тижнів. За тиждень до початку терапії метотрексатом необхідно призначити пробну дозу препарату 5 - 10 мг парентерально для визначення ідіосинкразії у пацієнтів.

В 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 артриту.

Високі дози метотрексату. Принаймні за 24 години до введення метотрексату необхідно призначити натрію гідрокарбонат перорально: 1 г кожні 4 - 6 годин. Введення продовжують також протягом 24 годин після введення останньої дози фолієвої кислоти. До початку терапії метотрексатом рівень рН в сечі має бути вищим 7,5, кліренс креатиніну має перевищувати 60 мл/хв, та вміст креатиніну в 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 в 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. Впродовж 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 впродовж наступних 24 годин. Якщо концентрація метотрексату в плазмі – менше 10^7 моль/л, терапію фолієвою кислотою можна припинити. В разі високого вмісту креатиніну в сироватці крові, чи в 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 призначають 15 мг фолієвої кислоти перорально кожні 6 годин протягом 3 днів.

Зміна дозування.

Якщо кількість лейкоцитів чи тромбоцитів знижується в перший день терапії, дозування метотрексату, при стандартній терапії з дозуванням 40 мг/м^2 , 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 мм^3 та/або кількість тромбоцитів становить 75000 - 125000 на 1 мм^3 , слід припинити лікування на тиждень. В разі, якщо показники крові нормалізуються, лікування можна продовжити. Якщо показники крові не нормалізуються, слід зменшити дозування препарату.

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

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є виразковий стоматит, лейкопенія, нудота і шлункові розлади, загальне погіршення стану, раптова слабкість, жар та холод, сонливість та зниження імунітету. У цілому настання тяжких побічних ефектів та їх інтенсивність залежать від дозування та частоти прийому препарату.

Побічні явища можна класифікувати таким чином:

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: пригнічення кісткового мозку, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, гіпогамаглобулінемія, еозинофілія, геморагія, гематоми, септицемія та патологічна (мегалобластна) морфологія клітин червоної крові.

Шлунково-кишкові розлади: гінгівіт, глосіт, фарингіт, стоматит, анорексія, нудота, блювання, діарея, геморагічний гастроентерит, шлункова кровотеча та перфорація, виразки шлунка, мальабсорбція, мелена, панкреатит та ентерити.

Розлади з боку сечовидільної системи: ниркова недостатність з олігурією/анурією та підвищенням рівня креатиніну, азотемія, цистит, гематурія, порушення овогенезу та сперматогенезу, тимчасова олігоспермія, порушення менструального циклу, безпліддя, викидень, відхилення розвитку плода, пригнічення сперматогенезу, дизурія, вагініт та вагінальні виразки.

Розлади гепатобіліарної системи: значне підвищення рівня печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, білірубину. Після тривалого застосування можуть спостерігатися також фіброз, цироз, гепатит, гострий некроз печінки, жирова дегенерація печінки або інші гістологічні зміни.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: інфекції верхніх дихальних шляхів, інтерстиціальна пневмонія, фіброз легенів, набряк легенів.

Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ексфолюативний дерматит, некроз шкіри, мультиформна еритема, васкуліти, герпетиформний висип. Крім того, можуть спостерігатися: екзантема, еритема, свербіж, кропив'янка, фолікуліти, підвищена світлочутливість, депігментація, алопеція, екхімози, теленгіектазія, акне,

фурункули, петехії, дерматити, збільшення ревматичних вузлів, зміни нігтів. При комбінації з радіаційною та УФ-терапією підвищується ризик некрозу м'яких тканин.

Неврологічні розлади: головний біль, запаморочення, розлади зору, афазія, геміпарези, парези та конвульсії, вертіго, психоз, парестезії, набряк мозку; *при внутрішньовенному введенні* високих доз метотрексату відмічається лейкоенцефалопатія в пацієнтів, які отримували краніоспінальну променевою терапію; *при інтратекальному введенні* спостерігаються хімічний арахноменінгіт з симптомами у вигляді головного болю, болю в спині, ригідності шиї та жару; парепарези та параплегія; синдром Гієн-Барре; підвищення внутрішньочерепного тиску; лейкоенцефалопатія із занепокоєнням, тремором, тривожністю, сонливістю, атаксією, деменцією та іноді з сильними конвульсіями або комою, спастичністю та смертю.

Порушення з боку органів зору: періорбітальний набряк, блефарит, кон'юктивіт, сльозотеча, фотофобія та розлади зору.

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 три години, внутрішньовенно. Дозування фолієвої кислоти та періодичність введення залежать від кількості введеного метотрексату та концентрації метотрексату в плазмі крові. Інtrateкальне передозування лікується негайною люмбальною пункцією, з наступною вертикулोलюмбарною перфузією та систематичною терапією із застосуванням фолієвої кислоти. За необхідності, можна провести загальні підтримуючі заходи та провести переливання крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний під час вагітності. На період лікування слід припинити годування груддю.

Діти.

Препарат застосовують дітям, хворим на гостру лімфобластну лейкемію, нейролейкоз та неходжкінські лімфоми тільки у складі комбінованої терапії. Рекомендується періодично виконувати специфічні когнітивні тести, щоб виявити когнітивні розлади на ранній стадії. Дуже обережно необхідно застосовувати немовлятам, оскільки в 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 має змиватись достатньою кількістю води. Під час введення препарату слід надягати захисні рукавиці. При утилізації слід мати на увазі цитотоксичний характер продукту.

Особливості застосування.

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

Лікування псоріазу та ревматоїдних артритів слід проводити лише під наглядом лікаря, який знається на дерматології та ревматології.

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

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, чи впродовж періодів, коли збільшується ризик накопичення метотрексату в крові

(наприклад, при зневодненні), проводять більш часті медичні дослідження.

Після призначення метотрексату іноді спостерігались тимчасові погіршення показників функції печінки, що зазвичай не вимагало змін в 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. В таких випадках слід припинити терапію і провести симптоматичне антибактеріальне лікування. При нефротоксичності також показане припинення лікування із застосуванням метотрексату.

У випадку тяжкого ураження кісткового мозку може знадобитися переливання крові чи 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 захворювання (особливо сухий непродуктивний кашель) можуть обумовити необхідність перерви в лікуванні та проведенні ретельного обстеження. При лікуванні пневмоній, спричинених застосуванням метотрексату, відразу ж після негайного припинення терапії, може знадобитись 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 смерті пацієнта від кишкової перфорації.

Особливої уваги потребує лікування пацієнтів з порушеною функцією нирок, їм застосовують невисокі дози препарату з огляду на те, що при порушенні функції нирок для нейтралізації метотрексату необхідно більше часу.

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 трьох місяців після припинення терапії.

Не дивлячись 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 наказати 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.

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

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 (більше 10 мг метотрексату на тиждень). Відмічались випадки смерті пацієнтів внаслідок тяжких гематологічних розладів та кровотечі, які пов'язувались з одночасним призначенням високих доз метотрексату та деяких нестероїдних протизапальних засобів.

Нестероїдні протизапальні засоби, саліцилати та інші слабкі органічні кислоти можуть 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 застосовують комбінацію метотрексату в невеликих дозах з нестероїдними протизапальними засобами.

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 в плазмі незв'язаного метотрексату можуть посилюватися токсичні ефекти.

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

Оральні 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 в комбінації з іншими цитостатичними препаратами може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що виявляється в підвищенні терапевтичної активності та посиленні токсичності.

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

Вітамінні розчини, що містять фолієву кислоту, можуть знизити ефективність системно застосовуваного метотрексату. Проте високі дози фоліату кальцію можуть знизити ефективність інтратекально введеного метотрексату. Нестача фолієвої кислоти може посилити токсичність метотрексату.

В деяких випадках повідомлялось про потенціювання пригнічення кісткового мозку в пацієнтів, які лікувалися метотрексатом в комбінації з антагоністами фолієвої кислоти (триметоприм, сульфаметоксазол). Не рекомендується застосування метотрексату в поєднанні з сульфонамідами.

Фармакологічні властивості.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після парентерального застосування метотрексат зазвичай повністю поглинається. Після внутрішньом'язової ін'єкції пік в сироватці крові досягається через 30-60 хвилин.

Розподіл.

Після внутрішньовенного застосування інтерстиціальний об'єм розподілу становить приблизно 0,18 л/кг (18 % маси тіла) і в стаціонарному стані - приблизно 0,4-0,8 л/кг (40-80 % маси тіла).

Метотрексат повільно проникає в інтерстиціальні рідини, такі як плевральний випіт і асцит, де стаціонарний стан з плазмовими концентраціями спостерігається через 6 годин. Метотрексат конкурує з редукованими фолатами за активний транспорт через клітинні мембрани. При сироватковій концентрації більше 100 мкмоль пасивна дифузія стає найголовнішим шляхом, за рахунок якого досягаються діючі внутрішньоклітинні концентрації. У сироватці близько 50 % метотрексату зв'язано з протеїнами. Метотрексат не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр в терапевтичних концентраціях після перорального або парентерального застосування. Високі концентрації можуть бути досягнуті в цереброспинальній рідині шляхом інтратекального застосування.

Біотрансформація.

Після абсорбції метотрексат метаболізується в печінці та внутрішньоклітинно в поліглутаміновані форми, що можуть знову бути перетвореними на метотрексат за допомогою ферментів гідролаз. Ці

поліглутамати діють як інгібітори дигідрофолатредуктази і тимідилатсинтетази. Незначні кількості поліглутаматів метотрексату можуть залишатися в тканинах протягом довших періодів часу. Утримання і тривалий ефект даних активних метаболітів розрізняються у різних клітин, тканин і пухлин. При звичайній дозі незначна кількість може метаболізуватись в печінці в 7-гідроксіметотрексат. Накопичення цього неактивного метаболіту може стати важливим при лікуванні високими дозами. Водна розчинність 7-гідроксіметотрексату від 3 до 5 разів нижче, ніж оригінальної молекули. Період напіввиведення метотрексату становить приблизно 3-10 годин у хворих, які лікувались з приводу псоріазу і при терапії низькими дозами новоутворень (менше 30 мг/м²). У пацієнтів, які отримують метотрексат у високих дозах, період напіввиведення становить 8 -15 годин.

Екскреція.

Елімінація відбувається перш за все шляхом екскреції нирками і залежить від дози і шляху застосування. При внутрішньовенному застосуванні 44 -100 % застосованої дози виділяється в незміненому вигляді з сечею в межах 24 годин. 10 % або менше застосованої дози виділяється з жовчю. Підтверджена кишково-печінкова рециркуляція метотрексату. Ниркова екскреція відбувається шляхом клубочкової фільтрації і активної канальцевої екскреції. Нелінійна елімінація завдяки поглинанню при ренальній канальцевій реабсорбції спостерігалась у хворих на псоріаз в дозах 7,5 - 30 мг. Знижена функція нирок, також як і супутній прийом лікарських засобів, що також підлягають канальцевій секреції (таких як слабкі органічні кислоти), можуть значно збільшити концентрацію метотрексату в сироватці. Відмічається кореляція між кліренсом метотрексату і ендogenousним кліренсом креатиніну. Кліренс метотрексату сильно змінюється і, як правило, зменшується при високих дозах. Було показано, що затримання кліренсу є одним з найголовніших чинників, відповідальних за токсичність метотрексату. Токсичність метотрексату в нормальній тканині швидше залежна від тривалості експозиції, ніж від отриманої пікової концентрації. Якщо у пацієнта відмічається затримана елімінація внаслідок порушеної функції нирок, випоту у трансцелюлярну рідину або завдяки іншій причині, сироваткова концентрація метотрексату може залишатися високою протягом довших періодів часу.

Ризик токсичності при застосуванні високих доз або при затримці елімінації зменшується при застосуванні кальцію фолінату протягом останньої фази елімінації метотрексату з плазми. Що стосується розчинності метотрексату в нирках: при лікуванні високими дозами ризик преципітації є вищим при pH < 7. Тому при застосуванні високих доз метотрексату гіпергідратація і олузнення сечі рекомендується для запобігання нефротоксичності. Фармакокінетичний контроль концентрації метотрексату у сироватці може бути корисним для спостереження за хворими зі збільшеним ризиком токсичності метотрексату і може коригуватися за допомогою прийому кальцію фолінату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, жовтувато-коричневий розчин вільний від механічних включень.

Несумісність. Метотрексат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 15 до 25 °С, в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ФАРМАХЕМІ Б.В., Нідерланди (PHARMACHEMIE B.V., the Netherlands).

Місцезнаходження. Свенсвег 5 – 2031 ГА Харлем, Нідерланди (Swensweg 5 – 2031 GA Haarlem, the

