

## **Состав**

*действующее вещество:* methotrexate;

1 мл раствора содержит 10 мг метотрексата;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный желтый раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические средства. Антиметаболиты. Структурные аналоги фолиевой кислоты. Код АТХ L01B A01.

## **Фармакодинамика**

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и относится к цитотоксическим средствам класса антиметаболитов. Он действует во время S-фазы клеточного цикла и конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, предотвращая таким образом восстановление дигидрофолата к тетрагидрофолата, что необходимо для синтеза ДНК и репликации клеток. Активно пролиферирующие ткани, такие как злокачественные образования, костный мозг, фетальные клетки, слизистая оболочка ротовой полости и кишечника, клетки мочевого пузыря, обычно более чувствительны к метотрексату. Поскольку скорость пролиферации злокачественных тканей быстрее нормы, метотрексат может нарушать их развитие, не нанося необратимого вреда здоровым тканям.

Механизм действия метотрексата при ревматоидном артрите окончательно не установлен, возможно, он влияет на иммунные функции.

При псориазе скорость репликации эпителиальных клеток в коже намного выше нормы. Эта разница в скорости пролиферации является основанием для применения метотрексата для контроля псориатического процесса.

## **Фармакокинетика**

Примерно 50% метотрексата связывается с белками плазмы крови. После распределения метотрексат накапливается преимущественно в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов, которые могут содержаться в течение недель и месяцев. При применении в низких дозах в СМЖ проникает минимальное количество метотрексата. Терминальный период полувыведения метотрексата варьирует в широких пределах (3-17 часов) и в среднем составляет 6-7 часов. У пациентов с третьей камерой распределения (гидроторакс, асцит) период полувыведения метотрексата может быть до 4 раз больше.

Примерно 10% принятой дозы метаболизируется в печени. Главным метаболитом метотрексата является 7-гидроксиметотрексат.

Метотрексат выводится преимущественно в неизменном виде почками (путем фильтрации в клубочках и активной секреции в проксимальных канальцах).

Примерно 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексат выводятся с желчью. Имеется выраженная энтерогепатическая рециркуляция метотрексата.

У пациентов с нарушениями функции почек выведение метотрексата происходит значительно медленнее. Неизвестно, влияют нарушения функции печени на выведение метотрексата.

## **Показания**

Лекарственное средство метотрексат «Эбеве», раствор для инъекций 10 мг/мл применяется для лечения взрослых, и детей в возрасте от 3 лет.

Лекарственное средство метотрексат «Эбеве» в низких (разовая доза <100 мг/м<sup>2</sup> [ППТ]) и средне-высоких дозах (разовая доза 100-1000 мг/м<sup>2</sup> [ППТ]) предназначен для лечения таких онкологических заболеваний:

*злокачественные трофобластических опухоли (доброкачественная гестационная трофобластическая болезнь, хориокарцинома):*

- как монокимиотерапия для женщин группы низкого риска;
- в комбинации с другими цитостатиками для женщин группы высокого риска;

*рак молочной железы*

- в комбинации с другими цитостатиками для адъювантной терапии после резекции опухоли или мастэктомии и для паллиативного лечения на поздней стадии;

*рак головы и шеи:*

- для паллиативной монотерапии на стадии метастазирования или в случае рецидива;

*неходжкинская лимфома:*

- для лечения неходжкинской лимфомы промежуточного или высокой степени злокачественности в комбинации с другими цитостатиками;

*острый лимфобластный лейкоз:*

- в рамках комплексных протоколов терапии в комбинации с другими цитостатиками, для поддерживающей терапии в период становления ремиссии и для профилактики и терапии карциноматозни менингита.

Лекарственное средство метотрексат «Эбеве» в высоких дозах (разовая доза > 1000 мг/м<sup>2</sup> ППТ) предназначен для лечения таких онкологических заболеваний:

- неходжкинская лимфома, которая преимущественно локализуется в области центральной нервной системы, к лучевой терапии
- острый лимфобластный лейкоз;
- профилактика и терапия карциноматозни менингита.

Также метотрексат «Эбеве», раствор для инъекций 10 мг/мл показан при следующих заболеваниях:

- Лечение ревматоидного артрита.
- Лечение псориаза, особенно распространенного псориаза, распространенного пустулезной псориаза, псориатического артрита или псориатических поражений ногтей.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата.
- Тяжелые, острые или хронические инфекции (например, туберкулез или ВИЧ).
- Стоматит, язвы слизистой оболочки ротовой полости или пищеварительного тракта.
- Заболевания печени в результате хронического злоупотребления алкоголем или другие хронические заболевания печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Печеночная недостаточность (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин, см. раздел «Способ применения и дозы»).

- Имеющиеся нарушения со стороны системы кроветворения (в частности гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия).
- Иммунодефицит.
- Злоупотребление алкоголем.
- Со стороны системы крови в анамнезе.
- Период беременности, если нет жизненно важного показания, или кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Вакцинация живыми вакцинами в период лечения метотрексатом.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Применение окиси азота* («веселящего газа») может усиливать влияние метотрексата на метаболическое превращение фолиевой кислоты, следствием чего является тяжелое и непрогнозируемое угнетение функций костного мозга, стоматит и нейротоксичность при интратекальном введении. Для снижения интенсивности таких явлений необходимо введение фолината кальция одновременного применения метотрексата следует избегать.

L-аспарагиназа имеет антагонистическое влияние на метотрексат при их одновременном применении.

Хворобомодификуючи антиревматические препараты (ХМАРП) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) не следует применять до и во время лечения метотрексатом в высоких дозах. Одновременное применение определенных НПВС и метотрексата в высоких дозах приводило к повышенным и устойчивым уровням метотрексата в сыворотке крови, что иногда приводило к летальному исходу в результате тяжелой гематологической (угнетение костного мозга и апластическая анемия) и желудочно-кишечной токсичности.

По результатам исследований, НПВС, в т.ч. салициловая кислота, демонстрируют снижение канальцевой секреции метотрексата и возможно увеличение токсичности вследствие повышения уровня метотрексата. Таким образом, НПВС и метотрексат в низких дозах следует применять с осторожностью. При наличии таких факторов риска, как нарушение функции почек (даже в случаях предельных значений), одновременное применение НПВП не рекомендуется.

Повышенную токсичность метотрексата не изучались, при одновременном применении с ХМАРП (например солями золота, пенициламином,

гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприн, циклоспорин), поэтому не следует исключать возникновения токсических эффектов.

Ингибиторы протонной помпы. При одновременном применении метотрексата и ингибиторов протонной помпы (например, омепразола, пантопразола или лансопразола) возможно снижение или задержка почечного клиренса метотрексата и соответственно к косвенному повышению концентрации препарата в плазме. Вслед за возможности избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы с метотрексатом в высоких дозах. Эти препараты следует с осторожностью применять пациентам с почечной недостаточностью.

Риск гепатотоксического действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления алкоголя или сопутствующего приема других гепатотоксических препаратов, например азатиоприна, лефлуномида, ретиноидов и сульфасалазина. По состоянию пациентов, принимающих другие гепатотоксические препараты, следует тщательно наблюдать. Во время лечения метотрексатом употребление алкоголя следует избегать.

Через вытеснения метотрексата по связям с альбумином сыворотки крови такие лекарственные средства, как производные амидопирина, ПАБК, барбитураты, доксорубин, противозачаточные средства для приема внутрь, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, тетрациклин, транквилизаторы, сульфонилмочевины, пенициллины, пристинамицин и хлорамфеникол, могут повышать биодоступность метотрексата (опосредованное увеличение дозы), вследствие чего повышается токсичность метотрексата. Поэтому тщательный контроль за пациентами также необходим при одновременном применении этих средств с метотрексатом.

Такие лекарственные средства, как ПАБК, НПВС, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды и другие слабые органические кислоты, могут вызывать снижение канальцевой секреции с последующим повышением токсичности метотрексата, особенно в низких дозах. Поэтому тщательный контроль за пациентами также необходим при одновременном применении этих средств с метотрексатом.

Пенициллины и сульфаниламиды в отдельных случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и желудочно-кишечный тракт.

Ципрофлоксацин также снижает канальцевую секрецию в почках, поэтому применять метотрексат с этим препаратом нужно под наблюдением.

Пероральные антибиотики. Антибиотики для перорального применения (в частности тетрациклин, хлорамфеникол и антибиотики широкого спектра действия, не абсорбируются) могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию вследствие ингибирования микрофлоры кишечника или угнетение бактериального метаболизма.

Препараты, действующие неблагоприятно на костный мозг. При одновременном применении препаратов, которые могут вызвать побочные эффекты на костный мозг (например, производные аминопиридина, хлорамфеникол, фенитоин, пириметамин, сульфаниламиды, три-метоприм/сульфаметаксозол, цитостатики), следует учитывать возможность развития более выраженных гематологических нарушений (в редких случаях - острой панцитопенией).

Препараты, вызывающие дефицит фолатов. При одновременном применении препаратов, вызывающих дефицит фолатов (например, сульфаниламидами, триметопримом/сульфаметоксазол), токсическое действие метотрексата может усиливаться. Особая осторожность также необходима при лечении пациентов с имеющимся дефицитом фолиевой кислоты в организме. И наоборот, сопутствующий прием фолиевой кислоты а также витаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту или его производных может снижать эффективность терапии метотрексатом.

Хотя при комбинированном применении с сульфасалазином действие метотрексата может потенцироваться вследствие угнетения синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином (в результате чего может расти частота побочных эффектов), однако во время нескольких клинических исследований такие эффекты наблюдались лишь в единичных случаях.

Метотрексат может снижать клиренс теофиллина. Итак, следует контролировать уровень теофиллина при одновременного применения метотрексата.

Напитки, содержащие кофеин и теофиллин. Во время лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин (кофе, сладких напитков, содержащих кофеин, черного чая) и теофиллин, поскольку эффективность метотрексата может снижаться вследствие возможного взаимодействия между метотрексатом и метилксантинами в аденозиновых рецепторах.

Одновременное применение метотрексата и лефлуномида может увеличить риск панцитопении.

Одновременное применение метотрексата и меркаптопурина может привести к повышению уровней меркаптопурина в плазме крови. Следовательно, такое

одновременное применение может потребовать коррекции дозы.

Сообщалось о супрессии костного мозга и снижены концентрации фолатов при одновременном применении триамтерен и метотрексата.

При проведении лучевой терапии в период получения пациентом метотрексата возможно увеличение риска некроза мягких тканей и кисток. Колестирамин может усиливать внепочечным выведение метотрексата за счет вмешательства в процесс печеночной циркуляции.

При одновременном введении концентрата эритроцитов нужен специальный надзор за пациентом. У пациентов, которым проводится переливание крови после инфузий метотрексата в течение 24 часов, может отмечаться повышенная токсичность через длительные высокие концентрации метотрексата в сыворотке крови.

В редких случаях кортикостероиды обусловили диссеминированный опоясывающий лишай у пациентов с опоясывающим лишаем или постгерпетической невралгии при одновременном применении метотрексата.

Высокие дозы кальция фолината могут негативно влиять на эффективность интратекально введенного метотрексата.

Средства для анестезии на основе окиси азота могут усиливать влияние метотрексата на метаболическое превращение фолиевой кислоты, следствием чего является непрогнозируемое угнетение функций костного мозга высокой степени тяжести и стоматит. Для снижения интенсивности таких явлений необходимо введение фолината кальция.

Пириметамин или ко-тримоксазол в сочетании с метотрексатом могут повлечь панцитопению, вероятно, из-за дополнительное ингибирования редуктазы дигидрофолиевой кислоты под действием этих веществ и метотрексата.

Риск гепатотоксического действия метотрексата возрастает в случае злоупотребления алкоголем или сопутствующего приема других гепатотоксических препаратов.

При лечении метотрексатом пациентов, принимающих гематотоксических препараты (например метамизол), повышается риск развития тяжелых гематотоксических эффектов метотрексата.

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и ПСП (снижается концентрация метотрексата в крови) и 5-фторурацилом (период полувыведения 5-фторурацила).

При комбинированном применении с другими противоревматическими препаратами (например солями золота, пенициламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприн, циклоспорин) токсическое действие метотрексата обычно не усиливается.

В случае одновременного применения с другими цитостатиками клиренс метотрексата может снижаться.

Снижение уровня фенитоина в плазме крови наблюдалось у пациентов с острым лимфобластным лейкозом при индукционной терапии, которая, в дополнение к преднизона, винкристина и 6-меркаптопурин, также включала метотрексат в высокой дозе с Кальциумфолинат как защитную терапию.

Введение прокарбазин во время терапии метотрексатом в высоких дозах увеличивает риск нарушения функции почек.

Сопутствующая терапия цитарабином, что вводится с метотрексатом, что вводится интратекально, может повысить риск тяжелых неврологических побочных эффектов, таких как головная боль, паралич, кома, и эпизодов инсульта.

Повышение нефротоксичности может наблюдаться при комбинации высоких доз метотрексата с потенциально нефротоксичными препаратами (цисплатин).

Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты тестов (иммунологические процедуры для оценки иммунной реакции). В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Метотрексат может повышать эффекты пероральных антикоагулянтов типа кумарина (аценокумарола, фенпрокумона), что приводит к увеличению протромбинового времени вследствие уменьшения распада производных кумарина.

Сообщалось, что сопутствующее введение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/продлонгации концентрации этого препарата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама нужно тщательно контролировать у пациентов, которые получали сопутствующую терапию двумя препаратами.

## **Особенности применения**

Лечение метотрексатом должно осуществляться под наблюдением опытного врача-онколога.

Во время терапии метотрексатом пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и побочных эффектов. Учитывая риск тяжелых или даже летальных токсических реакций, пациентов необходимо детально проинформировать о возможных осложнениях и рекомендованных мер.

Прекращение приема метотрексата не всегда приводит к полной регрессии нежелательных эффектов.

Обязательным условием лечения метотрексатом является определение уровней метотрексата в сыворотке крови.

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях организма («третье пространство»), таких как асцит или плевральный выпот, продолжительность периода полувыведения метотрексата из плазмы крови увеличивается.

Необходимо устранение плеврального выпота или асцита до начала терапии с применением метотрексата. При наличии плеврального экссудата или асцита необходимо провести дренирование до начала лечения метотрексатом. Если это невозможно, терапию метотрексатом не следует назначать.

### *Кровь и лимфатическая система*

Метотрексат может подавлять гемопоэз, вызывая анемию, апластической анемией, панцитопению, лейкопению, нейтропению и/или тромбоцитопению.

При лечении опухолевых заболеваний терапию метотрексатом следует продолжать, только если потенциальная польза перевешивает риск тяжелой миелосупрессии. Первыми признаками этих опасных для жизни осложнений могут быть: лихорадка, боль в горле, язвы слизистой оболочки полости рта, гриппоподобные симптомы, сильное истощение, носовые и кожные кровотечения. Во время длительной терапии у пациентов пожилого возраста наблюдалась мегалобластная анемия.

Метотрексат не следует применять при наличии язвенной болезни или язвенного колита (см. Раздел «Противопоказания»).

После лечения лекарственными средствами с кумулятивной миелотоксичностью или после применения лучевой терапии, повлияло на функционирование костного мозга, следует учитывать нарушение работы костного мозга, а именно повышение чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением гемопоэтической системы. При проведении длительной терапии с применением метотрексата необходимо проведение биопсии костного

мозга.

В случае острого лимфобластного лейкоза метотрексат может вызвать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки в результате разрушения лейкозных клеток).

### *Функция печени*

Поскольку метотрексат оказывает токсическое действие на печень, в период лечения не следует без крайней необходимости назначать другие гепатотоксические препараты. Также необходимо избегать или в значительной степени ограничить потребление алкоголя.

Метотрексат может вызвать острый гепатит и хронический, с возможным летальным исходом, печеночную токсичность (фиброз, цирроз), но обычно только после длительного применения. Часто наблюдается стойкое повышение активности печеночных ферментов, обычно является временным и бессимптомным и не является предварительным признаком дальнейшего заболевания печени.

Метотрексат может привести к реактивации инфекции гепатита В или ее осложнения, или обострение гепатита С с летальным исходом в некоторых случаях. Некоторые случаи реактивации гепатита В наблюдались после отмены метотрексата. Поэтому пациентам с гепатитом В или С в анамнезе следует проводить клинические и лабораторные исследования, чтобы определить целесообразность терапии метотрексатом.

Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными, хроническими инфекциями (такими как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за их возможную активацию.

Особая осторожность требуется при проведении терапии пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом, поскольку есть сообщения об отдельных случаях развития цирроза печени на фоне терапии с применением метотрексата без предварительного повышения активности трансаминаз.

### *Функция почек*

Из-за снижения экскреции метотрексата лечения пациентов с нарушением функции почек следует проводить с повышенной осторожностью и в низких дозах (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Во время лечения метотрексатом функции почек может ухудшаться, что сопровождается увеличением уровней определенных лабораторных показателей

(уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это, вероятно, обусловлено выпадением осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах.

Нарушения, которые приводят к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут усиливать токсическое действие метотрексата за счет повышенного уровня действующего вещества. В этих случаях следует провести поддерживающую терапию, а лечение метотрексатом следует прекратить до исчезновения симптомов.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нарушения, является причиной обезвоживания организма, такие как рвота, диарея, стоматит, могут повышать токсическое воздействие метотрексата вследствие увеличения его концентрации. В таких случаях дальнейшее проведения терапии следует временно прервать до устранения таких симптомов. Очень важно выявить пациентов с возможным увеличением концентрации метотрексата в течение 48 часов после введения, поскольку в противном случае токсическое воздействие метотрексата может быть необратимым. Диарея и язвенный стоматит могут быть проявлениями токсического воздействия и требуют временного прекращения дальнейшей терапии, в противном случае возможен геморрагический энтерит и летальный исход через перфорацию стенки кишечника.

В случае рвота с примесью крови, черного цвета стула или наличии в испражнениях крови дальнейшую терапию следует отменить.

#### *Нервная система*

После введения метотрексата у пациентов, которым проводилась краниальная лучевая терапия, наблюдалась лейкоэнцефалопатия.

Хроническая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась у пациентов, которым проводилось повторное лечение метотрексатом в высоких дозах с применением кальция фолината без предварительной краниальной лучевой терапии.

Есть данные, что комбинированное применение краниального облучения одновременно с интратекально введением метотрексата повышает частоту развития лейкоэнцефалопатии (см. Также раздел «Побочные реакции»).

После интратекального введения метотрексата следует наблюдать за пациентами для выявления признаков нейротоксичности (возбуждение нервной системы, например менингит, преходящий или постоянный паралич или

энцефалопатия).

Случаи тяжелых неврологических побочных эффектов от головной боли до паралича, комы и инсульта наблюдались у подростков и молодых пациентов, получавших метотрексат в сочетании с цитарабином.

Во время терапии метотрексатом в высоких дозах наблюдался переходный острый неврологический синдром, который может проявляться, в частности, через поведенческие аномалии, локальные сенсомоторные симптомы (включая временную слепоту) и аномальные рефлексy. Точная причина не установлена.

### *Функция легких*

Метотрексат следует применять с большой осторожностью при лечении пациентов с нарушением функции легких.

Легочные осложнения, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой непродуктивный кашель, лихорадка, общее недомогание, кашель, боль в груди, одышка, гипоксемия и обнаружен на рентгенограмме грудной клетки инфильтрат или неспецифическая пневмония, возникающих при лечении метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасное и, возможно, летальное поражение. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, не всегда являются полностью обратимыми. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, такие, как пневмонит, могут начинаться внезапно и на любом этапе терапии, не всегда проходят полностью, и наблюдались при применении метотрексата всеми терапевтическими дозами (в том числе низкой дозой, по 7,5 мг/нед) . Кроме того, на фоне приема метотрексата сообщалось о легочной альвеолярной кровотечение при ревматических и подобных показаниях. Это явление также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. Следует учитывать результаты экспресс-тестов при подозрении на легочную альвеолярную кровотечение для подтверждения диагноза.

### *Токсическое воздействие на кожу*

Сообщалось о развитии тяжелых, иногда с летальным исходом, кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) после однократного или длительного применения метотрексата.

Псориазические поражения могут обостряться после УФ-облучения при сопутствующей терапии метотрексатом. Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (рецидив побочных эффектов лучевой терапии).

## *Иммунная система*

В период терапии с применением метотрексата возможные оппортунистические инфекции, в том числе плазмоклеточная пневмония, может привести к летальному исходу. При наличии у пациента симптомов нарушений легочных функций следует обратить внимание на возможность наличия плазмоклеточных пневмоний.

Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Особая осторожность необходима при лечении метотрексатом пациентов с прогрессирующими инфекциями. Метотрексат противопоказан пациентам с синдромами иммунодефицита, которые очевидны или подтверждены результатами лабораторных тестов. Кроме этого, с осторожностью следует применять метотрексат пациентам с инфекциями, которые вызывают ветряную оспу и опоясывающий лишай.

## *Новообразования*

У пациентов с быстрорастущими опухолями метотрексат, как и другие цитостатические лекарственные средства, может вызвать синдром лизиса опухоли. Проведение соответствующей поддерживающей медикаментозной терапии может предотвратить развитие или уменьшить проявления данных осложнений.

Метотрексат может повышать риск развития новообразований (преимущественно лимфом). Злокачественные лимфомы могут развиваться у пациентов, получающих метотрексат в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, следует назначить терапию цитотоксическими препаратами.

## *Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*

В случае проведения лучевой терапии на фоне приема метотрексата повышается риск некроза мягких тканей или костей.

## *Препараты фолиевой кислоты*

Дефицит фолиевой кислоты может повысить токсичность метотрексата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Витаминные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут снижать токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопеция и повышение активности печеночных ферментов).

Перед приемом лекарственных средств, содержащих фолиевую кислоту, рекомендуется проверять содержание витамина В12, поскольку применение фолатов может маскировать дефицит витамина В12, особенно у лиц старше 50 лет.

### *Рекомендуемые исследования и меры предосторожности*

Состояние пациентов, принимающих метотрексат, следует тщательно контролировать с целью немедленного выявления токсических эффектов.

Перед началом лечения метотрексатом или при продолжении терапии после перерыва необходимо проводить анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, активности печеночных ферментов, билирубина, альбумина сыворотки крови, анализ на выявление гепатита (А, В, С), а также рентгенографическое обследование органов грудной клетки и функциональные почечные тесты. При наличии клинических показаний назначать исследования с целью исключения туберкулеза и гепатита. В случае подозрения на заболевание легких (например, интерстициальная пневмония) следует проводить проверку функции легких, особенно при наличии результатов предварительно проведенных анализов.

В зависимости от дозировки или примененного протокола терапии, необходимо проводить регулярные проверки уровня метотрексата в сыворотке крови, в частности во время и после терапии высокими дозами метотрексата (см. Также раздел «Передозировка»). Корректировка дозы метотрексата и проведения защитной терапии позволяет значительно снизить токсичность и потенциальную смертность на фоне лечения метотрексатом. Пациенты, страдающие плевральный выпот, асцит, дегидратации, снижение рН мочи, обструкцию желудочно-кишечного тракта, которым проводилась предыдущая терапия цисплатином, или пациенты с нарушением функции почек имеют повышенный риск увеличения или медленного снижения уровней метотрексата в сыворотке крови. Состояние таких пациентов следует тщательно контролировать.

У некоторых пациентов возможно также замедленное выведение метотрексата без указанных выше причин. В течение 48 часов после введения препарата важно проверять концентрацию метотрексата, поскольку ее увеличение может привести к необратимой токсичности метотрексата.

При введении метотрексата в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> ППТ следует проводить защитную терапию Кальциумфолинат. В зависимости от дозы метотрексата и продолжительности инфузии следует применять различные дозы кальция фолината для защиты нормальных клеток от токсического действия метотрексата.

Надлежащую защитную терапию Кальциумфолинат следует начинать в течение 42-48 часов после введения метотрексата. Итак, следует контролировать уровень метотрексата минимум через 24, 48 и 72 часов и, в случае необходимости продолжать контролировать для определения продолжительности защитной терапии Кальциумфолинат.

Во время терапии метотрексатом необходимо проводить полный анализ крови с дифференциальным анализом крови, включая подсчет тромбоцитов и лейкоцитов (ежедневно или еженедельно).

К началу комбинированной терапии, включая прием метотрексата в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должна быть выше минимальных значений, указанных в соответствующем протоколе лечения (лейкоциты от 1000 до 1500/мкл, тромбоциты от 50000 до 100000/мкл).

Максимальное снижение уровня циркулирующих лейкоцитов, гранулоцитов нейтрофилов и тромбоцитов обычно наблюдается через 5-13 дней после введения метотрексата (феномен рикошета отмечается через 14-28 дней). Иногда регистрируют два максимальных снижения уровня лейкоцитов и гранулоцитов нейтрофилов, первое - через 4-7 дней, а второе - через 12-21 день с последующим феноменом рикошета.

Регулярно следует проводить функциональные почечные и печеночные пробы, а также анализ мочи.

Сообщалось о транзиторное повышение уровня трансаминаз (до 2-3 раз выше верхней границы нормы) у некоторых пациентов. В случае стойкого повышения активности печеночных ферментов необходимо снижать дозы или прекращать лечение метотрексатом.

Пробы для определения активности ферментов не позволяют надежно прогнозировать морфологические изменения вследствие гепатотоксического воздействия, то есть даже при нормальных уровнях трансаминаз, имеющийся фиброз можно определить только по результатам гистологического анализа, или, реже, имеющийся цирроз печени.

Следует контролировать уровень креатинина, мочевины и электролитов, особенно при применении метотрексата в высоких дозах, на 2-й и 3-й день для

выявления любого возможного нарушения выведения метотрексата на ранней стадии.

Если есть признаки нарушения функции почек (выраженные побочные эффекты предшествующей терапии метотрексатом или непроходимость мочевых путей), необходимо определить клиренс креатинина. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только, если уровень креатинина находится в пределах нормы.

Если уровень креатинина увеличиваются, дозу следует уменьшить. В случае повышения уровня креатинина в сыворотке крови до уровня более 2 мг/мл дальнейшую терапию с применением метотрексата проводить не следует. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, больных пожилого возраста). Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими выведение метотрексата, оказывают неблагоприятное воздействие на почки (в частности НПВП) или на систему кроветворения.

Во время проведения инфузии метотрексата следует контролировать секрецию мочи и pH мочи. Для снижения почечной токсичности и предупреждения развития почечной недостаточности при лечении высокими дозами метотрексата следует внутривенно вводить достаточное количество жидкости и подлуживать мочу (pH мочи  $\geq 7$ ).

Ежедневно следует проводить обследование ротовой полости и горла для выявления изменений слизистых оболочек.

Следует проводить тщательный контроль состояния пациента в случае предварительной интенсивной лучевой терапии, ухудшение общего состояния, а также у подростков или пациентов пожилого возраста.

Чаще следует проверять состояние в начале лечения, при коррекции дозы или в случае повышенного риска увеличения уровня метотрексата (например, дегидратация, нарушение функции почек, дополнительные сопутствующие лекарственные средства или увеличение количества сопутствующих лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные средства).

### *Применение детям*

При применении метотрексата детям и подросткам следует соблюдать осторожность и использовать соответствующие специально разработанные для детей протоколы лечения. У детей с острым лимфобластным лейкозом тяжелая нейротоксичность может наблюдаться после лечения умеренно высокими

дозами (1 г/м<sup>2</sup> ППТ) метотрексата. Он часто рассматривается как генерализованный или очаговый эпилептический приступ. В симптоматических больных при диагностической визуализации обычно наблюдалась лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатической кальцификация.

### *Применение у пациентов пожилого возраста*

При лечении пациентов пожилого возраста необходима особая осторожность. Пациенты следует регулярно наблюдать для выявления ранних признаков токсичности. Клиническая фармакология метотрексата у пациентов пожилого возраста полностью не изучена. Дозу метотрексата следует корректировать в зависимости от состояния функции почек и печени. Дозу снизить учитывая пожилой возраст. Для пациентов пожилого возраста (старше 55 лет) были разработаны частично модифицированные протоколы, например, для лечения острого лимфобластного лейкоза.

### *Репродуктивная функция*

Сообщалось, что метотрексат может вызывать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея во время терапии и в течение непродолжительного периода после ее прекращения, что может привести к нарушению фертильности, вызывая нарушения овогенеза и сперматогенеза во время лечения. Эти эффекты являются обратимыми после прекращения терапии препаратом.

### *Тератогенность - репродуктивный риск*

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, выкидыши и внутриутробные патологии у людей. Итак, врач должен предупредить женщин репродуктивного возраста о возможном влиянии на репродуктивную функцию, выкидыши и врожденные пороки развития плода (см. Раздел «Побочные реакции»). Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения, а также в течение шести месяцев после окончания терапии метотрексатом.

### *Применение мужчинам*

Метотрексат может проявлять генотоксичность. Поэтому мужчины должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения, а также в течение шести месяцев после окончания терапии метотрексатом. Поскольку метотрексат может привести к серьезному и потенциально необратимому нарушению сперматогенеза, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы до начала терапии (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Растворы для инфузий с концентрацией метотрексата 0,1 мг/мл или 3 мг/мл, приготовленные путем разведения метотрексата «Эбеве» 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы, 10% раствором глюкозы, а также лактатным раствором Рингера, является физически и химически стабильными в течение не менее 24 часов при хранении в защищенном от света месте при температуре  $5 \pm 3$  °C или комнатной температуре (20-25 °C).

С микробиологической точки зрения раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после приготовления.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть, по сути, является таким, что не содержит натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

При лечении метотрексатом могут наблюдаться такие побочные эффекты со стороны ЦНС как утомляемость и спутанность сознания. Метотрексат «Эбеве» оказывает слабая или умеренная неблагоприятное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у женщин*

В период лечения метотрексатом женщинам не следует беременеть. Необходимо пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии метотрексатом (см. Раздел «Особенности применения»). Перед началом лечения женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод и исключить беременность путем использования надлежащих методов, таких как тест на беременность. В период лечения тесты на беременность необходимо проводить по клинической необходимости (например, после любого перерыва контрацепции). Женщин репродуктивного возраста необходимо консультировать по предупреждению и планирования беременности. Пары должны проконсультироваться с врачом относительно серьезных рисков для плода, если во время лечения наступает беременность.

#### *Контрацепция у мужчин*

Нет данных по содержанию метотрексата в сперме. В исследованиях на животных было обнаружено генотоксичность метотрексата, поэтому риск воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен.

Ограниченные клинические данные не свидетельствуют о повышенном риске пороков развития или выкидыша после воздействия небольших доз метотрексата (менее 30 мг в неделю) на организм пациента. Данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития или выкидыша после воздействия более высоких доз.

В качестве меры пресечения, сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам рекомендуется пользоваться надежными методами контрацепции в период лечения пациента мужского пола и по меньшей мере в течение 6 месяцев после окончания терапии метотрексатом. Мужчинам не следует быть донорами спермы в период лечения и в течение 6 месяцев после отмены метотрексата.

### *Беременность*

Применение метотрексата за неонкологическими показаниями в период беременности противопоказано (см. «Противопоказания»). Если пациентка все же забеременеет в период лечения метотрексатом или в течение 6 месяцев после окончания лечения, ее необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод. Также необходимо проводить ультразвуковые исследования для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных было выявлено репродуктивной токсичности метотрексата, особенно в первом триместре. Было выявлено тератогенное действие метотрексата, сообщали о летальном исходе для плода, выкидыши и/или врожденные аномалии (например пороки развития лицевой части черепа, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и конечностей).

Метотрексат является мощным тератогеном для человека. В случае воздействия в период беременности метотрексат повышает риск возникновения спонтанных выкидышей, задержки внутриутробного развития и врожденных пороков развития.

- Спонтанные выкидыши были зарегистрированы в 42,5% беременных, получавших низкие дозы метотрексата (менее 30 мг в неделю), против 22,5% у пациенток, получавших другие препараты.
- Значительные врожденные дефекты возникали в 6,6% живорожденных детей, матери которых применяли низкие дозы метотрексата (менее 30 мг в неделю) в период беременности, против примерно 4% живорожденных детей, матери которых применяли другие препараты.

Недостаточно данных о применении в период беременности метотрексата в дозах 30 мг в неделю, но ожидается более высокий уровень спонтанных

выкидышей и врожденных пороков развития. При прекращении приема метотрексата к зачатию сообщали о нормальной беременности.

При применении по онкологическими показаниям метотрексат не следует вводить в период беременности, в частности в течение первого триместра беременности. В каждом конкретном случае необходимо взвесить пользу от лечения и возможный риск для плода. Если препарат применяют в период беременности или если пациентка, которая лечится метотрексатом, забеременеет, ее необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод.

### *Кормление грудью*

Поскольку метотрексат выводится в грудное молоко и может вызвать токсическое воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, метотрексат противопоказан в период кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»). Если применение препарата в период кормления грудью необходимо, кормление грудью необходимо прекратить до начала терапии.

### *Репродуктивная функция*

Метотрексат влияние на сперматогенез и оогенез и может снижать фертильность. Сообщалось, что у людей метотрексат может вызвать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея. В большинстве случаев эти эффекты проявляются обратными после прекращения терапии.

При применении метотрексата за онкологическими показаниям женщинам, планирующим беременность, рекомендуется обращаться в центры генетического консультирования, желательно еще до начала терапии, а мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы до начала терапии, поскольку метотрексат в высоких дозах может быть генотоксическим (см. Раздел «Особенности применения »).

## **Способ применения и дозы**

### *Предупреждение*

Дозу следует корректировать в соответствии с поверхностью тела, если метотрексат применяется для лечения опухолей. После применения неправильно рассчитанных доз сообщалось о случаях интоксикации с летальным исходом. Медицинский персонал и пациенты должны быть полностью проинформированы о токсические эффекты.

Доза метотрексата как часть полихимиотерапии злокачественных опухолей или рака крови зависит от показаний и определяется индивидуально после оценки общего состояния и показателей крови. Дозы, используемые в обычном режиме лечения метотрексатом в режиме лечения метотрексатом в низкой дозе (разовая доза ниже 100 мг / м<sup>2</sup>) и высокой дозе (разовая доза более 1000 мг / м<sup>2</sup>), зависят от соответствующей схемы дозирования.

Поэтому нижеприведенные дозы следует рассматривать лишь как рекомендации. Текущие протоколы терапии будут предоставлены лечащему терапевту по требованию.

Стандартное лечение метотрексатом, кальциумфолиатный защита не требуется:

15-20 мг / м<sup>2</sup> (в / в) дважды в неделю; 30-50 мг / м<sup>2</sup> (в / в) один раз в неделю 15 мг / м<sup>2</sup> / сутки (в / в, в / м); 5 дней. Курс повторить через 2-3 недели.

*Лечение метотрексатом в умеренно высоких дозах:*

50-150 мг / м<sup>2</sup> (в / в инъекция) кальциумфолиатный защита не требуется. Курс повторить через 2-3 недели.

240 мг / м<sup>2</sup> (в / в инфузии в течение 24 ч); нужен кальциумфолиатный защиту. Курс повторить через 4-7 дней.

0,5-1,0 г / м<sup>2</sup> (в / в инфузии в течение 36-42 ч); нужен кальциумфолиатный защиту. Курс повторить через 2-3 недели.

*Лечение метотрексатом в высоких дозах - нужна кальциумфолиатная защита:*

1-12 г / м<sup>2</sup> (в / в, 1-6 ч). Курс повторить через 1-3 недели.

*Системное (внутривенное и внутримышечное) применение метотрексата*

Лечение метотрексатом в низкой (разовая доза менее 100 мг / м<sup>2</sup> ППТ) и умеренно высокой дозе (разовая доза составляет 100-1000 мг / м<sup>2</sup> ППТ).

Злокачественные трофобластических опухоли (доброкачественные гестационные трофобластических опухоли, хориокарцинома)

Пациенты группы низкого риска: в качестве монотерапии в дозе 0,4 мг / кг массы тела (МТ) внутримышечно с 1-го по 5-й день с восстановлением терапии после 7-дневного перерыва или в дозе 0,25-1 мг / кг МТ м в 1, 3, 5 и 7 дни с восстановлением терапии после 7-дневного перерыва. В течение 24 часов после проведения такой терапии следует начать терапию с применением кальция

фолината.

Пациенты группы высокого риска: 300 мг / м<sup>2</sup> ППТ внутривенно в составе комбинированной терапии.

Рак молочной железы: 40 мг / м<sup>2</sup> ППТ метотрексата в в 1-й и 8-й дни в сочетании с циклофосфамидом и фторурацилом в соответствии со схемой лечения ЦМФ (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил).

Рак головы и шеи: доза метотрексата по 40-60 мг / м<sup>2</sup> ППТ внутривенно один раз в неделю в качестве монотерапии.

Неходжкинская лимфома: разовые дозы метотрексата по 120 мг / м<sup>2</sup> ППТ в составе комбинированной терапии.

Острый лимфобластный лейкоз: для поддержания ремиссии в рамках комплексных протоколов терапии: разовая доза от 20 до 40 мг / м<sup>2</sup> ППТ метотрексата.

Лечение метотрексатом в высоких дозах (разовая доза составляет более 1000 мг / м<sup>2</sup> ППТ):

Неходжкинская лимфома, которая преимущественно локализуется в области центральной нервной системы (ЦНС). Для лечения неходжкинской лимфомы, которая преимущественно локализуется в области ЦНС, нет единой схемы терапии и дозировки. В исследованиях введение метотрексата в дозах не менее 1500-4000 мг / м<sup>2</sup> ППТ было эффективным в виде разовой дозы в течение нескольких циклов в качестве монотерапии или в комбинации с лучевой терапией и / или введением метотрексата интратекально с другими химиотерапевтическими активными лекарственными средствами.

Острый лимфобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз у взрослых разовые дозы метотрексата по 1500 мг / м<sup>2</sup> ППТ в составе комбинированной терапии.

Острый лимфобластный лейкоз у детей и подростков: обычные разовые дозы находятся в диапазоне 1000-5000 мг / м<sup>2</sup> ППТ в составе комбинированной терапии.

Интратекальное введение метотрексата

Интратекальное введение метотрексата было эффективным для профилактики и лечения карциноматозни менингита или для лечения первичной церебральной лимфомы ЦНС.

При интратекальном введении метотрексат следует дозировать в соответствии с возрастом, поскольку объем спинномозговой жидкости (СМР) более тесно коррелирует с зависимым от возраста объемом мозга, чем с площадью поверхности тела.

Дети  $\leq$  3 месяца 3 мг метотрексата интратекально.

Дети 4 -11 месяцев 6 мг метотрексата интратекально.

Дети в возрасте 1 год 8 мг метотрексата интратекально.

Дети 2 года 10 мг метотрексата интратекально.

Дети 3-8 лет: 12 мг метотрексата интратекально.

Пациенты в возрасте от 8 лет от 12 мг до макс. 15 мг метотрексата интратекально.

Время, частота и продолжительность Интратекально инъекций метотрексата определяются лечащим врачом с учетом протоколов специальной терапии и каждой конкретной ситуации.

Предупреждение: препараты, содержащие метотрексат и / или растворители, содержащие консерванты, не следует применять интратекально или в высоких дозах!

*Лечение пациентов с нарушениями функцией почек.*

Пациентам с нарушением функции почек метотрексат следует применять с осторожностью. Дозу следует корректировать следующим образом:

<b>Клиренс креатинина (мл/мин)</b>	<b>% от стандартной дозы</b>
> 80	Полная доза
80	75
60	63

50	56
< 50	противопоказано

### *Дозировка при аутоиммунных заболеваниях*

Важное предупреждение по дозировке эбетрексата (метотрексата):

Метотрексат для лечения ревматических или кожных заболеваний применяют только 1 раз в неделю. Ошибка в дозировке при применении метотрексата может вызвать серьезные побочные эффекты, включая летальный исход.

Метотрексат могут назначать только врачи, имеющие опыт применения химиотерапевтических лекарственных средств. Метотрексат вводят один раз в неделю.

Рекомендуется установить конкретный день недели как так называемый «день инъекции».

Следует регулярно проходить осмотр врачом.

### *Дозировка для больных ревматоидным артритом*

Для выявления специфических побочных эффектов за неделю до начала терапии рекомендуется парентеральное введение тест-дозы.

Рекомендованная начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата, вводимого 1 раз в неделю подкожно, внутримышечно или внутривенно. В зависимости от индивидуального течения болезни и состояния пациента можно увеличивать дозу постепенно на 2,5 мг в неделю. Не следует превышать еженедельную дозу 25 мг. Дозы более 20 мг / неделю могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, связанной с подавлением костного мозга.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 4-8 недель.

После достижения желаемого результата лечения, дозу постепенно снижают до минимальной возможной эффективной поддерживающей дозы.

Дозировка для детей и подростков с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА):

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг / м<sup>2</sup> площади поверхности тела в неделю.

В тяжелых случаях, еженедельная доза может быть выше и составлять до 20 мг / м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. При терапии такими высокими дозами следует чаще проводить мониторинг состояния пациента. Поскольку данных по внутривенного применения лекарственного средства детям и подросткам недостаточно, этой группе пациентов рекомендуется проводить подкожные и внутримышечные инъекции.

Пациентам с ЮИА следует всегда обращаться к врачу-ревматологу, который специализируется на лечении детей и подростков.

Применение детям в возрасте до 3 лет не рекомендуется, поскольку для этой группы пациентов нет адекватных данных об эффективности и безопасности.

Дозировка для больных с тяжелыми формами псориаза и псориатического артрита

Рекомендуется вводить тест-дозу 5-10 мг парентерально за неделю до начала терапии и контролировать состояние пациента для выявления характерных побочных эффектов. Рекомендованная начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата, которую вводят один раз в неделю подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Дозу можно постепенно увеличивать: обычно максимальная еженедельная доза - 25 мг метотрексата.

Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут привести к значительному увеличению токсичности, связанной с подавлением костного мозга.

Ответ на терапию обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель.

После достижения желаемого результата лечения дозу постепенно снижают до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы. Дозу при необходимости можно увеличивать, если только она не превышает максимальную рекомендованную дозу 25 мг в неделю. В некоторых исключительных случаях высокая доза может быть клинически оправдано, но не должна превышать максимальную еженедельную дозу 30 мг метотрексата, иначе

токсичность заметно возрастает.

Лечение пациентов с нарушениями функции печени. Метотрексат «Эбеве» необходимо с осторожностью, только в случае крайней необходимости, назначать пациентам со значительными нарушениями функции печени (наличными или в анамнезе, особенно вызванными злоупотреблением алкоголем). Метотрексат нельзя применять при уровне билирубина  $> 85,5$  мкмоль / л.

Лечение пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). Поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижаются резервы фолатов, может быть целесообразным снижение доз для пациентов пожилого возраста.

Пациенты, у которых имеется третье пространство жидкости в организме (плевральный выпот, асцит). Поскольку у пациентов с имеющимся третьим пространством жидкости в организме период полувыведения может удлиниться в 4 раза по сравнению с нормальной продолжительностью, может возникнуть необходимость в уменьшении дозы, а иногда - в прекращении введения метотрексата.

#### *Способ применения*

Для внутривенного, внутримышечного, внутриартериального, интратекального и интравентрикулярного применения после разведения.

Лекарственное средство метотрексат «Эбеве», концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг / мл, следует перед применением развести стандартными инфузионными растворами в соответствии с режимом терапии и времени инфузии. Концентрат разводят раствором глюкозы или физиологическим раствором. Как правило, вводят препарат концентрацией 1-2%.

Такие растворы метотрексата остаются стабильными при температуре 25 ° C (комнатной температуре) в течение 24 часов независимо от того, хранится он в защищенном от света месте или нет. При более длительном времени инфузии следует заменить флакон для инфузии.

Препараты, содержащие метотрексат и / или растворители, содержащие консерванты, не следует вводить интратекально в высоких дозах!

Обязательным условием лечения этим препаратом является определение уровня метотрексата в сыворотке крови.

Лечение метотрексатом в дозах от 100 мг / м<sup>2</sup> ППТ, которые применяют как отдельные дозы, следует проводить с последующим введением кальция фолината в качестве препарата неотложной помощи.

Дозы более 100 мг / м<sup>2</sup> обычно вводят в виде внутривенной инфузии. Часть дозы можно вводить в качестве начальной болюсной инъекции.

*Длительность терапии определяется врачом.*

## **Дети**

У детей и подростков метотрексат следует применять с осторожностью и в соответствии с соответствующими протоколами терапии.

## **Передозировка**

Послерегистрационный опыт применения метотрексата свидетельствует о том, что случаи передозировки метотрексата отмечались как после перорального, так и после, внутримышечного или интратекального введения. Также сообщалось о случаях передозировки при ошибочном приеме внутрь метотрексата ежедневно вместо 1 раза в неделю (в виде общей дозы или в виде нескольких отдельных доз).

*Симптомы передозировки.* После приема или введения наблюдаются преимущественно симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения и пищеварительной системы. Симптомами являются лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, мукозит, стоматит, язвенные поражения слизистых оболочек полости рта, тошнота, рвота, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечные кровотечения. У некоторых пациентов признаки передозировки могут отсутствовать. Имеются сообщения о летальном исходе для пациентов вследствие сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

В случае передозировки после интратекального введения обычно возникают симптомы со стороны ЦНС, а именно головная боль, тошнота и рвота, судороги или приступы и острая токсическая энцефалопатия. В некоторых случаях симптомы не наблюдались. В других случаях передозировки после интратекального введения мало летальный исход; сообщалось о мозговую грыжу и увеличение давления спинномозговой жидкости, как и об острой токсической энцефалопатии.

*Профилактика передозировки.* При введении метотрексата в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> ППТ, терапию необходимо сопровождать введением кальция фолианта.

*Лечение при передозировке.* Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует побочные токсические эффекты метотрексата.

Лечение симптомов интоксикации при приеме метотрексата в низких дозах (отдельная доза <100 мг/м<sup>2</sup> ППТ), что можно объяснить дефицитом тетрагидрофолиевой кислоты.

Следует немедленно ввести 6-12 мг кальция фолината внутривенно или внутримышечно с последующим введением аналогичного количества кальция фолината несколько раз (не менее 4 раза) с интервалом 3-6 часов. Более подробную информацию о интенсивную терапию Кальциумфолинат в случае замедленного выведения метотрексата при лечении метотрексатом в умеренно высоких и высоких дозах см. в специальной литературе.

Чем длиннее интервал времени между введением метотрексата и кальция фолината, тем ниже эффективность кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и продолжительности введения кальция фолината следует контролировать сывороточные уровни метотрексата.

При значительной передозировке необходима гидратация и подщелачивание мочи для предупреждения выпадения в осадок метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Если интоксикация вызванная очень медленным выведением (обращать внимание на уровень метотрексата в сыворотке крови!), Например, вследствие острой почечной недостаточности, следует провести гемодиализ и/или гемоперфузию. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата можно путем интенсивного интермиттирующего гемодиализа с использованием диализаторов с высокой проницаемостью («high-flux»). Обычный гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшает выведение метотрексата.

Случайная передозировка при интратекальном введении может потребовать принятия интенсивных системных мероприятий:

системное, неинтратекальное! введение кальция фолината в высоких дозах, щелочной диурез и быстрый дренаж спинномозговой жидкости и вентрикулolumбальна перфузия.

## **Побочные реакции**

Частота и тяжесть побочных реакций, как правило, зависят от дозы, способа применения и продолжительности лечения метотрексатом. Поскольку тяжелые побочные реакции могут возникать даже при низкой дозе и на любом этапе терапии, необходим регулярный и частый контроль со стороны врача.

Большинство побочных реакций являются обратимыми при их обнаружении на ранней стадии. Однако некоторые из тяжелых побочных реакций, названных ниже, могут в очень редких случаях привести к внезапному летальному исходу.

При возникновении побочных реакций следует уменьшить дозу, если это необходимо, в зависимости от тяжести и интенсивности, или прекратить терапию и принять надлежащие меры (см. Раздел «Передозировка»). Если лечение метотрексатом возобновляется, его следует продолжать с осторожностью, при условии тщательной оценки необходимости терапии и повышенной бдительности относительно возможного рецидива токсического воздействия.

Миелосупрессия и воспаление слизистой оболочки, как правило, дозозимитирующим токсическими эффектами. Их тяжесть зависит от дозы, способа и длительности применения метотрексата. Воспаление слизистой оболочки возникает примерно через 3-7 дней после применения метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения возникает из 5-13 дней после применения метотрексата. Миелосупрессия и воспаление слизистой оболочки обычно проходят в течение 14 дней у пациентов с ненарушенными механизмами вывода.

Чаще всего сообщали о таких побочных реакциях как тромбоцитопения, лейкопения, стоматит, боль в животе, анорексия, тошнота и рвота, воспаление и язвы слизистой оболочки полости рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата), повышение активности печеночных ферментов и билирубина, снижение клиренса креатинина, усталость и недомогание. Изъязвления слизистой оболочки полости рта обычно являются первыми клиническими признаками токсичности.

Значение частоты определены с использованием следующих условий: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

*Инфекции и инвазии:* часто - опоясывающий лишай; нечасто - оппортунистические инфекции, которые могут быть летальными; редко - сепсис (включая летальные исходы) очень редко - нокардиоз, гистоплазмоз, криптококковый микоз, гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, рассеянный поражения вирусом простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции (включая пневмонию), пневмония, вызванная вирусом *pneumocystis jirovecii*. Частота неизвестна: пневмония, реактивация гепатита В, обострение гепатита С.

*Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы):* нечасто - злокачественные новообразования; очень редко - синдром лизиса опухоли.

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* очень часто - лейкопения, тромбоцитопения часто - анемия, панцитопения, миелосупрессия, агранулоцитоз редко - мегалобластная анемия очень редко - апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия (частично обратима) и лимфопролиферативные расстройства (частично обратны).

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - аллергические реакции, анафилактический шок, лихорадка, иммуносупрессия; очень редко - гипогаммаглобулинемия.

*Нарушение обмена веществ:* редко - сахарный диабет.

*Психические расстройства:* нечасто - депрессия редко - колебания настроения, преходящие расстройства чувствительности.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль, головокружение часто - втома, сонливость, парестезии нечасто - судороги, энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия (в случае парентерального применения), гемипарез, спутанность сознания; редко - парез, расстройства речи, включая дизартрию и афазии, миелопатия (после люмбального применения) очень редко - необычное краниальным сенсорное восприятие, миастения, боль в конечностях, нарушение вкуса, острый асептический менингит с менингизмом; частота неизвестна - нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, увеличение давления спинномозговой жидкости после интратекального введения.

Введение метотрексата может привести к острому энцефалиту и острой энцефалопатии с летальным исходом.

*Со стороны органа зрения:* часто - конъюнктивит редко - нарушение зрения (затуманивание зрения, помутнение зрения), тяжелая дизопия неизвестной этиологии очень редко - периорбитальный отек, блефарит, слезотечение и светобоязнь, преходящая слепота, потеря зрения.

*Со стороны сердца:* очень редко - перикардит, экссудативный перикардит, тампонада полости перикарда, перикардит.

*Со стороны сосудистой системы:* нечасто - васкулит, аллергический васкулит редко - артериальная гипотензия, тромбоэмболические явления (включая артериальный тромбоз, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз

глубоких вен, тромбоз вен сетчатки и легочную эмболию).

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - кашель, часто - легочные осложнения на основе интерстициального пневмонита, альвеолита, которые могут иметь летальный исход (см. Раздел «Особенности применения»); нечасто - легочный фиброз, плеврит, редко - фарингит, остановка дыхания, легочная эмболия очень редко - хроническое интерстициальное обструктивное заболевание легких, астмоподобные реакции с кашлем, одышкой и патологическим результатом теста легочной функции, пневмоцистная пневмония частота неизвестна - боль в груди, гипоксия, легочная альвеолярная кровотечение (сообщается при применении метотрексата за ревматическими и связанными показаниям).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - стоматит, боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата) нечасто - желудочно-кишечные язвы и кровотечения, панкреатит редко - энтерит, гингивит, молотый; очень редко - кровавая рвота; частота неизвестна - неинфекционный перитонит, токсический мегаколон, перфорация толстой кишки, глоссит.

*Со стороны желчевыводящих путей:* часто - повышение активности печеночных ферментов (АЛТ (GPT), АСТ (GOT)), щелочной фосфатазы и билирубина нечасто - гепатотоксичность, жировые преобразования печени, хронический фиброз печени и цирроз печени, снижение сывороточного альбумина; редко - острый гепатит очень редко - восстановление хронического гепатита, острый некроз печени, острое заболевание печени, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки:* очень часто - алопеция, часто - сыпь, эритема, зуд, светочувствительность, язвы на коже нечасто - тяжелые токсические проявления: герпетический сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), крапивница, усиление пигментации кожи, нодулез, болезненные эрозии псориаза, нарушение заживления ран, редко - акне, язвы кожи, синяки, эритема, болезненные эрозии псориаза, усиление пигментации ногтей, онихолизис, увеличение ревматических узлов очень редко - фурункулез, телеангиэктазия, острая паранихия; частота неизвестна - кожные реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), дерматит.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* нечасто - артралгия/миалгия, остеопороз редко - перелом в связи с напряжением; частота неизвестна - остеонекрозе челюсти (вторичный к лимфопролиферативных расстройств), мышечные спазмы.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - снижение клиренса креатинина нечасто - тяжелая нефропатия, почечная недостаточность, цистит с язвой, нарушение мочеиспускания, дизурия, олигурия, анурия редко - гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, азотемия; очень редко - гематурия, протеинурия.

*Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:* нечасто - врожденные пороки плода редко - аборт; очень редко - летальный исход для плода.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто - вагинальные язвы и воспаление; редко - преходящая олигоспермия; очень редко - нарушение овогенеза/сперматогенеза, импотенция, бесплодие, потеря либидо, выделения из влагалища, нарушения менструального цикла, нарушения цикла, гинекомастия частота неизвестна - эректильная дисфункция.

*Общие нарушения и изменения в месте введения:* очень часто - истощение, недомогание; нечасто - пирексия, при введении метотрексата возможны местные побочные реакции (жжение) или повреждения (формирование стерильного абсцесса, разрушение жировой ткани) в месте введения очень редко - озноб.

*Побочные реакции при интратекальном применении метотрексата*

Токсичность для ЦНС, возможно после интратекального применения метотрексата, может проявляться по-разному:

- острый химический арахноидит (воспаление паутинной оболочки), который проявляется через головную боль, дорсалгия, ригидность затылочных мышц и лихорадку;
- подострая миелопатия, характеризующаяся, например, парапарезом/параплегией (с участием одного или нескольких корешков спинного нерва)
- хроническая лейкоэнцефалопатия, которая проявляется через спутанность сознания, раздражительность, сонливость, атаксия, деменцию, судороги и кому. Это отравление ЦНС может прогрессировать дальше и привести к летальному исходу.

Существуют подтверждения того, что сопутствующее черепной облучения и интратекальное применение метотрексата увеличивает частоту лейкоэнцефалопатии. После интратекального введения метотрексата следует тщательно проверять пациента о возможных признаках нейротоксичности (раздражение мозговых оболочек, преходящий или постоянный паралич, энцефалопатия).

Инtrateкальное и введение метотрексата может привести к острому энцефалиту и острой энцефалопатии с летальным исходом.

Были сообщения о пациентах с перивентрикулярной лимфомой ЦНС, в которых возникала мозговая грыжа после инtrateкального применения метотрексата.

#### *Побочные реакции при в применении метотрексата*

При в применении метотрексата возможны местные побочные реакции (жжение) или повреждения (формирование стерильного абсцесса, разрушение жировой ткани) в месте введения.

#### **Срок годности**

В оригинальной упаковке - 3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 5 мл (50 мг) во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ/ EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Мондзеештрассе 11 4866 унтер ам Аттерзее, Австрия / Mondseestrasse 11 4866 Unterach am Attersee, Austria.

#### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).