

## **Состав**

*действующее вещество:* метотрексат;

1 таблетка содержит 5 мг метотрексата;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с насечкой для деления с одной стороны, допускается наличие вкраплений от желтого до оранжевого цвета или беловатых вкраплений.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Иммунодепрессанты, другие иммунодепрессанты. Код АТХ L04A X03.

Антинеопластические средства. Антиметаболиты. Структурные аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ L01B A01.

## **Фармакодинамика**

Метотрексат - производное фолиевой кислоты, относится к цитотоксическим средствам класса антиметаболитов. Он действует во время S-фазы клеточного цикла и конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, предотвращая таким образом восстановление дигидрофолат 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 пролиферация злокачественных тканей быстрее нормальной, метотрексат может нарушать их развитие, не нанося необратимого вреда здоровым тканям.

Механизм действия метотрексата при заболевании ревматоидный артрит неизвестен, возможно, он влияет на иммунные функции. Необходимо

дальнейшее изучение действия метотрексата на иммунную систему в связи с ревматоидным иммунопатогенеза.

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

### **Фармакокинетика**

При пероральном применении метотрексат «Эбеве» быстро абсорбируется. После приема дозы 2 '2,5 мг максимальная концентрация метотрексата в сыворотке крови достигается через 0,83 часа и составляет в среднем 170 нг/мл.

Около 50% метотрексата связывается с белками плазмы крови. После распределения метотрексат накапливается преимущественно в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматив, которые могут содержаться в течение недель и месяцев. При применении в низких дозах в СМЖ проникает минимальное количество метотрексата. Терминальный период полувыведения метотрексата варьирует от 3 до 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% от 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 выводится 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**

*Противовоспалительная терапия.* Ревматоидный артрит в активной форме у взрослых пациентов, которым показано лечение болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (ХМППП).

*Лечение псориаза.* Тяжелые и распространенные формы псориаза вульгарного, особенно бляшечного типа, у взрослых пациентов при неэффективности традиционной терапии, например, фотолечение, PUVA-терапии и применения

ретиноидов.

*Как цитостатический препарат.* Поддерживающая терапия острого лимфолейкоза.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к метотрексату или другим компонентам препарата.
- Тяжелые, острые или хронические инфекции (например, туберкулез или ВИЧ).
- Стоматит, язвы ротовой полости или желудочно-кишечного тракта.
- Заболевания печени, связанные с хроническим злоупотреблением алкоголем, и значительные нарушения функции печени (уровень билирубина > 85,5 мкмоль/л).
- Печеночная недостаточность.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин).
- 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 и кормления грудью.
- Вакцинация живыми вакцинами в период лечения метотрексатом.

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

#### *Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксические препараты*

Риск гепатотоксического действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления алкоголя или сопутствующего применения других гепатотоксических препаратов. Следует избегать употребления алкоголя во время лечения метотрексатом. При лечении метотрексатом пациентов, принимающих другие гепато- и гематотоксических препараты (например лефлуномид, метамизол), необходима особая осторожность. Комбинированное лечение метотрексатом и ретиноидами, например ацитретин или Этретинат, увеличивает риск развития гепатотоксичности.

При комбинированной терапии метотрексатом и лефлуномидом частота развития панцитопенией и гепатотоксических эффектов увеличивается.

#### *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.

### *Антибиотики*

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин и Цефалотин в редких случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в сыворотке крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и пищеварительный тракт.

### *Пробенецид, слабые органические кислоты, пиразолы и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

Пробенецид, слабые органические кислоты (например, петлевые диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять выведение метотрексата, вследствие чего может расти его концентрация в сыворотке крови и усиливаться гематологическая токсичность. Риск токсических эффектов также возрастает при комбинированного применения метотрексата в низких дозах и НПВП или салицилатов. С осторожностью следует относиться к приему НПВП и метотрексата в течение 24 часов после приема препарата, когда уровень метотрексата в плазме крови может повыситься и вызвать повышение токсичности препарата.

Исследования на животных показали, что НПВП, в том числе салициловая кислота, вызывают снижение канальцевой секреции метотрексата и соответственно усиливают его токсические эффекты. Однако во время клинических исследований, в которых НПВП и салициловую кислоту применяли как препараты сопутствующей терапии для лечения пациентов с ревматоидным артритом, не отмечено увеличения частоты побочных реакций. Упомянутые препараты разрешается продолжать применять в составе комплексной терапии ревматоидного артрита одновременно с метотрексатом, но только под тщательным медицинским наблюдением.

Осторожность нужна при одновременном применении НПВП и метотрексата, поскольку при их одновременном применении НПВП сообщали о серьезных побочных явления, такие как внезапное тяжелое угнетение костного мозга, апластическая анемия и желудочно-кишечное токсичность, и даже отдельные летальные случаи.

### *Препараты, действующие неблагоприятно на костный мозг*

При одновременном применении препаратов, которые могут вызвать побочные эффекты на костный мозг (например, сульфонамид, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), следует учитывать возможность развития более выраженных гематологических нарушений.

#### *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. С другой стороны, сопутствующий прием препаратов, содержащих фолиевую кислоту или витамины, может нарушить действие метотрексата.

#### *Другие противовоспалительные препараты*

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

#### *Сульфасалазин*

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.

#### *Ингибиторы протонного насоса*

При одновременном применении метотрексата и ингибиторов протонного насоса (например, омепразол или пантопразол) возможно их взаимодействие. Омепразол может снижать почечный клиренс метотрексата, а пантопразол может ингибировать почечной элиминации метаболита 7-гидроксиметотрексат, что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора.

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и флуклоксацилином (при этом снижается площадь под фармакокинетической кривой для метотрексата), антиконвульсантами (снижается концентрация метотрексата в крови) и 5-фторурацилом (период полувыведения 5-фторурацила). После применения метотрексата вместе с оксациллином и омепразолом в отдельных случаях наблюдалось значительное

повышение концентрации метотрексата в сыворотке крови. Сообщалось о взаимодействии между лефлуномидом и метотрексатом (с развитием цирроза печени, мышечно-скелетных инфекций и снижением количества тромбоцитов). Необходимо с осторожностью применять метотрексат в комбинации с иммуномодуляторами при проведении ортопедических операций, когда уязвимость к инфицированию увеличивается. Одновременное применение меркаптопурина и метотрексата может повысить биодоступность меркаптопурина, вероятно, за счет замедления метаболизма меркаптопурина.

Одновременное применение метотрексата и теофиллина может уменьшить клиренс теофиллина. Следует обеспечить регулярное определение уровня теофиллина в плазме крови.

*Салицилаты, фенилбутазон, фенитоин, барбитураты, транквилизаторы, пероральные контрацептивы, тетрациклин, производные амидопирина, сульфамиды и ПАБК* замещают метотрексат в процессе связывания с альбумином, вследствие чего повышается его биодоступность (опосредованное увеличение дозы).

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

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

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

Витаминные комплексы и препараты железа для перорального применения, содержащих фолиевую кислоту, могут изменять реакцию организма на терапию метотрексатом.

*Напитки, содержащие кофеин и теофиллин*

Следует избежать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, холодные кофеин-содержащие напитки, черный чай) во время лечения метотрексатом, поскольку это может уменьшить эффективность метотрексата через взаимодействие метотрексата и метиксантину аденозиновых рецепторов.

## *Цитарабин*

Случаи тяжелых невротических расстройств от головной боли до паралича, комы и инсультоподобным эпизодов наблюдались преимущественно у детей и подростков на фоне лечения метотрексатом в комбинации с цитарабином.

Во время совместного применения с метотрексатом L-аспарагиназа блокирует действие последнего.

В отдельных случаях кортикостероиды приводили к генерализованного опоясывающего лишая у пациентов с опоясывающим лишаем или постгерпетической невралгией и при одновременном приеме метотрексата.

Одновременное применение меркаптопурины и метотрексата может повысить концентрацию меркаптопурины в плазме крови, вероятно, за счет замедления метаболизма меркаптопурины.

Таким образом, одновременное применение может потребовать коррекции дозы.

*Пириметамин или ко-тримоксазол*, которые применяют в комбинации с метотрексатом, могут вызывать панцитопению, вероятно, за счет дополнительного угнетения редуктазы дигидрофолиевой кислоты в результате воздействия этих веществ и метотрексата (о взаимодействии между сульфаниламидами и метотрексатом см. Выше).

Пациенты, которые одновременно принимают ретиноиды, например этретинат, и метотрексат должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного повышенного уровня печеночной токсичности.

## *Ципрофлоксацин*

Снижает канальцевую секрецию; следует быть осторожным при применении этого лекарственного средства вместе с метотрексатом.

*Амиодарон* вызывал образование язв на коже у пациентов, получающих метотрексат для лечения псориаза.

У некоторых пациентов с псориазом, получивших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA терапией, сообщалось о раке кожи.

*Холестирамин* может увеличить непочечный выведение метотрексата, приостанавливая печеночно-кишечную циркуляцию.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эритроцитарной массы и метотрексата из-за увеличения его токсического эффекта в результате длительных высоких концентраций метотрексата в сыворотке крови.

Сообщалось, что сопутствующее введение леветирацетаму и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/продолжению концентрации этого препарата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетаму должны тщательно контролироваться у пациентов, получавших сопутствующую терапию двумя препаратами.

Угнетение костного мозга и снижение уровня фолатов зафиксировано при одновременном применении триамтерен и метотрексата.

### **Особенности применения**

Лечение метотрексатом должно осуществляться под наблюдением квалифицированных врачей-онкологов, дерматологов или ревматологов, которые имеют опыт применения химиотерапевтических средств и ознакомлены с возможными рисками от применения метотрексата.

Метотрексат следует принимать раз в неделю. В рецепте следует указать день приема. Пациента необходимо предупредить, насколько важно соблюдать приема препарата 1 раз в неделю.

### Токсичность

Во время терапии метотрексатом необходимо тщательное наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и побочных эффектов. Учитывая риск тяжелых или даже летальных токсических реакций, пациентов нужно детально проинформировать о возможных осложнениях и рекомендованных мер.

Однако прием доз, превышающих 20 мг/нед, может сопровождаться значительным повышением токсичности, особенно угнетением костного мозга.

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 тела («третье пространство»), такие как асцит и плевральный выпот, период полувыведения



метотрексата из плазмы крови длиннее и могут привести к возникновению неожиданной токсичности.

Если это возможно, накопление жидкости следует удалить с помощью пункции до начала терапии метотрексатом.

### Кровь и лимфатическая система

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

Первыми признаками этих опасных для жизни осложнений могут быть: лихорадка, боль в горле, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гриппоподобные жалобы, сильное истощение, носовое кровотечение и кровоизлияние в кожу.

При лечении неопластических заболеваний терапию метотрексатом следует продолжать, только если польза превышает риск тяжелой миелосупрессии.

В частности, при длительном применении у пациентов пожилого возраста отмечалась мегалобластная анемия.

Метотрексат не следует применять в случае появления желудочно-кишечных язв или язвенного колита (см. Раздел «Противопоказания»).

После терапии лекарственными средствами, усиливающими миелотоксическое действие, а также после облучения, в т.ч. костного мозга, снижается резерв костного мозга. На фоне терапии метотрексатом это может привести к повышенной чувствительности костного мозга и угнетение его гематopoэтической функции. При проведении длительной терапии с применением метотрексата необходимо проведение биопсии костного мозга.

При одновременном применении с лучевой терапией метотрексат может увеличивать риск некроза мягких тканей.

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

При проведении лучевой терапии в период получения пациентом метотрексата возможно увеличение риска некроза мягких тканей и костей.

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.

Тяжелые побочные неврологических эффектов от головной боли до паралича, комы и эпизодов инсульта наблюдались преимущественно у детей и подростков, получавших метотрексат в комбинации с цитарабином.

Особая осторожность нужна при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных средств и метотрексата. Сообщалось о связанных с этим серьезные побочные реакции, включая летальные случаи, такие как тяжелое и непрогнозируемое угнетение функций костного мозга, апластическая анемия и желудочно-кишечное токсичность, особенно после введения высоких доз метотрексата.

### 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 значительно ограничить потребление алкоголя. Особенно тщательно нужно контролировать уровень печеночных ферментов у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксическими препаратами (в частности лефлуномидом).

Метотрексат может вызвать острый гепатит и хронический с возможным летальным исходом печеночную токсичность (фиброз, цирроз), но обычно только после длительного применения. Часто наблюдалось устойчивое повышение уровня печеночных ферментов. Они обычно являются временными и бессимптомными и не является предварительным признакам дальнейшего заболевания печени.

Хроническая токсичность обычно проявляется после введения в течение длительного периода времени (как правило, после двух лет или больше) и после приема общей кумулятивной дозы не менее 1,5 ° ч. Исследование с участием пациентов с псориазом свидетельствовали о корреляции между гепатотоксичностью и общей кумулятивной дозой, благодаря чему токсическое действие увеличивается вследствие злоупотребления алкоголем, ожирения, диабета и пожилого возраста. Биопсия печени, проведена после длительного лечения метотрексатом, часто демонстрируют гистологические изменения. Также сообщалось о случаях фиброза и цирроза.

Применение метотрексата может вызвать реактивацию гепатита В или обострение гепатита С, которые в некоторых случаях были летальными. Сообщалось о случаях реактивации гепатита В уже после прекращения терапии метотрексатом. Поэтому пациентам с перенесенным гепатитом В или С необходимо 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) из-за их возможную активацию.

Особую осторожность при лечении метотрексатом следует соблюдать больным инсулинозависимым сахарным диабетом, так как во время лечения метотрексатом в отдельных случаях может развиваться цирроз печени без временного увеличения уровня трансаминаз.

### Функция почек

Из-за задержки вывода метотрексата лечения пациентов с нарушением функции почек следует проводить с повышенной осторожностью и в низких дозах (см. Раздел «Применение»).

Во время лечения метотрексатом функция почек ухудшаться с увеличением определенных лабораторных показателей (уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это, вероятно, обусловлено преципитацией метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

Условия, которые приводят к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут увеличить токсичность за счет повышенного уровня действующего вещества. В этих случаях следует провести поддерживающую терапию, а лечение метотрексатом необходимо приостановить до исчезновения симптомов.

### Со стороны желудочно-кишечного тракта

В случае возникновения язвенного стоматита или диареи, гематемезу, испражнений черного цвета или примеси крови в кале терапию следует приостановить, так как может возникнуть геморрагический энтерит и летальные случаи вследствие перфорации кишечника.

### Нервная система

Хроническая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась у пациентов, которым проводилось повторное лечение метотрексатом в высоких дозах с применением кальция фолината без предварительной краниальной лучевой терапии. Также сообщалось о случаях лейкоэнцефалопатии у пациентов, принимавших метотрексат перорально.

### Функция легких

При лечении пациентов с нарушением функции легких необходима особая осторожность.

Легочные осложнения, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой непродуктивный кашель, лихорадка, общее недомогание, кашель, грудная боль, 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. Биопсии легких показали разные результаты (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или некротизирующее гранулема). В случае подозрения на эти осложнения лечения метотрексатом необходимо немедленно прекратить, и провести тщательное обследование, чтобы исключить инфекции, опухоли и т. Метотрексат-индуцированные заболевания легких могут возникать остро в любое время во время терапии они не всегда являются полностью обратимыми и наблюдались при приеме дозы 7,5 мг/нед.

Может возникать острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто связан с эозинофилией крови, и были сообщения о летальный исход. Симптомы, как правило, включают одышку, кашель (особенно сухой непродуктивный кашель), боль в грудной клетке и лихорадку; их следует отслеживать у пациентов во время каждого последующего визита к врачу.

Пациентов следует проинформировать о риске развития пневмонита и посоветовать немедленно обратиться к врачу в случае возникновения устойчивого кашля или одышки.

Кроме того, на фоне приема метотрексата сообщалось о легочной альвеолярной кровотечение при ревматических и связанных показаниях. Это явление также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. Следует учитывать результаты быстрых исследований при подозрении на легочную альвеолярную кровотечение для подтверждения диагноза.

Оппортунистические инфекции, в т.ч. пневмоцистная пневмония *jirovesii*, могут возникать на фоне приема метотрексата и могут быть летальными. Если у пациента наблюдаются легочные симптомы, следует учесть возможность развития пневмоцистной пневмонии *jirovesii*.

#### Со стороны кожи и подкожной клетчатки

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.

### Иммунная система

Цитостатики могут увеличивать риск инфекции после вакцинации живыми вакцинами. Цитостатики способны уменьшать выработку антител после вакцинации против гриппа. Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты тестов (методов иммунологических тестов, используемых для сбора данных о иммунных реакциях). Вакцинации, проводимых во время лечения метотрексатом, могут быть неэффективными. 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.

У пациентов, получающих метотрексат в низких дозах, может развиваться злокачественная лимфома; в таких случаях лечение метотрексатом следует прекратить. При отсутствии спонтанной регрессии лимфомы необходимо начать терапию цитотоксическими лекарственными средствами.

### Добавки фолиевой кислоты

Дефицит фолиевой кислоты может повысить токсичность метотрексата.

Прием фолиевой кислоты или фолиевой кислоты может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопеций. И повышение активности печеночных ферментов).

Перед приемом лекарственных средств, содержащих фолиевую кислоту, рекомендуется проверять содержание витамина B12, поскольку применение фолатов может маскировать дефицит витамина B12, особенно у лиц старше 50

лет.

Метотрексат необходимо с большой осторожностью назначать (если это крайне необходимо) пациентам со значительными нарушениями функции печени (наличными или в анамнезе, особенно вызванными злоупотреблением алкоголем).

### Фертильность и репродуктивная функция

#### Фертильность

Сообщалось, что метотрексат может негативно влиять на репродуктивную функцию, вызывать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея во время терапии и в течение непродолжительного периода после ее прекращения. Кроме этого, метотрексат вызывает эмбриотоксичность, выкидыши и внутриутробные патологии. Соответственно, врач должен предупредить пациентов репродуктивного возраста обо всех возможных рисках, связанных с приемом препарата.

#### Тератогенность - риск репродуктивной токсичности

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. Перед началом лечения метотрексатом необходимо подтвердить отсутствие беременности. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения, а также в течение шести месяцев после окончания терапии метотрексатом.

Рекомендуется пользоваться надежными методами контрацепции в период лечения пациента мужского пола и по меньшей мере в течение 6 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.

#### *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 ((ALT, AST, ЛФК)), билирубина, альбумина сыворотки крови и показателей функции почек, а также рентгенографическое обследование органов грудной клетки. При наличии клинических показаний следует назначить исследование с целью исключения туберкулеза и гепатита (А, В, С).

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.

Корректировка дозы метотрексата и проведения защитной терапии позволяет значительно снизить токсичность и потенциальную смертность на фоне лечения метотрексатом. Пациенты, страдающие плевральный выпот, асцит, обструкцию желудочно-кишечного тракта, которым проводилась предыдущая терапия цисплатином, дегидратации, снижение рН мочи, или пациенты с нарушением функции почек, имеют повышенный риск увеличения или только медленного снижения уровней метотрексата. Состояние таких пациентов следует тщательно контролировать.

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

Во время терапии (в течение первых 6 месяцев - по крайней мере 1 раз в месяц, в дальнейшем - по крайней мере 1 раз в 3 месяца) проводить следующие и исследования:

*Обследование ротовой полости и горла для выявления изменений слизистых оболочек.*

*Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов (ежедневно или еженедельно).*

Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение метотрексатом следует немедленно прекратить и назначить симптоматическую поддерживающую терапию. Пациентов следует проинструктировать о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующей терапии гематотоксических препаратами (например, лефлуномидом) необходимо тщательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

*Исследование функции печени.* Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение метотрексатом не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае каких-либо отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени.

Обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по решению врача может быть продлено.

*Функциональные печеночные пробы.* Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы установить, можно ли с помощью печеночных проб из серии биохимических анализов крови или путем определения уровня пропептида коллагена III типа выявить гепатотоксичность с достаточной точностью. Такой анализ позволит дифференцировать пациентов без факторов риска и больных с факторами риска, таких, которые злоупотребляли алкоголем до начала лечения; в которых отмечается стойкое повышение уровня печеночных ферментов имеющие заболевания печени в анамнезе или семейный анамнез наследственных заболеваний печени больные сахарным диабетом, ожирением; не имевших ранее контакт с гепатотоксичными препаратами или химическими веществами, проходили длительное лечение метотрексатом или получили его в суммарной дозе 1,5 г или более.

*Контроль печеночных ферментов в сыворотке крови.*

Сообщалось о транзиторное повышение уровня трансаминаз (до 2-3 раз выше верхней границы нормы) в 13-20% пациентов. Такое повышение обычно не требует изменения режима дозирования. Однако устойчивое повышение уровня печеночных ферментов и/или снижение уровня альбумина в сыворотке крови может указывать на тяжелую гепатотоксичность.

В случае длительного повышения уровня печеночных ферментов может потребоваться снижение дозы метотрексата или его отмена. В любом случае пациентам с длительным нарушением функции печени прием метотрексата следует прекратить. Пробы для определения активности ферментов не позволяют надежно прогнозировать развитие поражения печени, которое можно было бы выявить морфологическими средствами, то есть даже при нормальных уровнях трансаминаз, имеющийся фиброз можно определить только по результатам гистологического анализа, или, реже, имеющийся цирроз печени. В случае длительного повышения уровня печеночных ферментов следует рассмотреть возможность снижения дозы или дополнительных перерывов в курсах терапии.

*Функциональные почечные пробы и исследования мочи.* Поскольку метотрексат выводится преимущественно с мочой, у пациентов с нарушениями функции



почек возможно повышение концентрации метотрексата в крови, следствием чего могут быть тяжелые побочные реакции. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, у которых возможны нарушения функции почек (например, больных пожилого возраста). Рекомендуется контролировать уровень креатинина, мочевины и электролитов на 2-й и 3-й день для выявления любого возможного нарушения выведения метотрексата на ранней стадии. Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими выведение метотрексата, оказывают неблагоприятное воздействие на почки (в частности НПВП) или на систему кроветворения. Дегидратация также может усиливать токсическое действие метотрексата. Рекомендуется провести процедуры ощелачивания мочи и увеличение диуреза.

Если есть признаки нарушения функции почек (например, выраженные побочные эффекты предшествующей терапии метотрексатом или непроходимость мочевых путей), необходимо определить клиренс креатинина. Если уровень креатинина увеличивается, дозу следует уменьшить. При уровнях креатинина сыворотки более 2 мг/дл терапию метотрексатом проводить не следует. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) следует часто проводить медицинский осмотр. Особенно это касается приема дополнительных лекарственных средств, которые негативно влияют на элиминацию метотрексата, вызывают поражения почек (НПВП) или могут приводить к нарушению кроветворения.

При наличии таких факторов риска, как нарушение функции почек, включая легкое нарушение функции почек, одновременное применение НПВП не рекомендуется.

Важно проверять потенциально повышенные уровни действующей в течение 48 часов после приема препарата, в противном случае может возникнуть необратимая токсическое действие метотрексата.

*Исследование дыхательной системы.* Возможно развитие острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождается эозинофилией в крови, также сообщали о летальных случаях. К типичным симптомам, наличие которых необходимо проверять при каждом контрольном визите, принадлежат одышка, кашель (особенно сухой, непродуктивный кашель) и повышение температуры тела. Пациентов необходимо сообщать о риске развития пневмонита и предупреждать о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении у них устойчивого кашля или одышки. Для пациентов с симптомами поражения легких применения метотрексата следует прекратить и провести тщательное обследование (в том числе флюорографическое исследование) с целью извлечения возможности инфекции.

При подозрении на наличие заболевания легких, вызванное метотрексатом, следует начать лечение кортикостероидами без восстановления терапии метотрексатом. Легочные симптомы требуют проведения быстрой диагностики и прекращения лечения метотрексатом. Пневмонит может возникнуть на фоне любых доз.

Острая или хроническая интерстициальная пневмония, часто сопровождались эозинофилией и гидроторакс, может возникать на любом этапе терапии в том числе при приеме низких доз. Такое положение не всегда полностью обратимый. Также сообщалось о летальных случаях. Пациенты должны быть полностью информированы о риске развития пневмонии и должны обращаться немедленно к врачу в случае устойчивого кашля или затруднение дыхания.

Кроме того, сообщалось о легочной альвеолярной кровотечение при применении метотрексата за ревматологическими и родственными показаниям. Эта кровотечение также может быть связана с васкулитом и другой коморбидной патологией. При подозрении на легочную альвеолярную кровотечение необходимо провести быстрое обследование для подтверждения диагноза.

Потенциально летальные оппортунистические инфекции, в частности пневмония *Pneumocystis-carinii*, могут возникать на фоне лечения метотрексатом. При наличии у пациента симптомов нарушений легочных функций следует принимать во внимание возможность наличия пневмонии *Pneumocystis-carinii*.

Поскольку метотрексат влияет на иммунную систему, он может изменять реакцию на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. Особая осторожность необходима при лечении пациентов с неактивными хроническими инфекциями (такими как опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за их возможную активацию. В период лечения метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

### *Биопсия печени*

Польза от проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности при ревматических и дерматологических показаниях не подтверждена.

При длительном лечении метотрексатом наиболее тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, биопсию печени следует проводить из-за риска гепатотоксичности. Это необходимо, поскольку фиброз или цирроз имеющийся даже если результатов функциональных печеночных тестов в пределах нормы. Эти поражения часто можно обнаружить только при биопсии.

*Пациенты без факторов риска.* Согласно современным медицинским знаниям, в проведении биопсии печени нет необходимости до достижения накопленной

дозы 1,0-1,5 г.

*Пациенты, имеющие факторы риска.* Факторы риска в первую очередь включают: злоупотребление алкоголем в анамнезе устойчивое увеличение количества ферментов печени анамнестическая гепатопатия, включающий хронический гепатит В или С; наследственная гепатопатия в семейном анамнезе и во вторую очередь (с возможной ниже значимости): сахарный диабет ожирение; лечение гепатотоксичными препаратами или химиопрепаратами.

### *Биопсия печени*

Поскольку незначительный процент пациентов прекращает лечение по разным причинам в течение 2-4 месяцев, первая биопсия может быть проведена после первой фазы. Биопсию следует проводить, когда предусмотрено длительное лечение. Повторные биопсии печени рекомендуются после достижения накопленной дозы 1,0-1,5 г.

В проведении биопсии печени нет необходимости в следующих случаях: пациенты пожилого возраста; пациенты с острыми заболеваниями пациенты, которым противопоказано проведение биопсии печени (такие как нарушение сердечной деятельности, изменения параметров коагуляции крови) пациенты с небольшой продолжительностью жизни.

Если результат биопсии печени свидетельствует только о незначительных изменениях (I, II, IIIa по шкале Роуника), терапию метотрексатом можно продолжать при тщательном мониторинге состояния пациентов. Прием метотрексата следует прекратить пациентам, у которых наблюдаются завышенные показатели печеночных проб, отменяют биопсию печени или пациентам, у которых данные биопсии печени подтверждают умеренные или тяжелые изменения (IIIb или IV по шкале Роуника).

При умеренном фиброзе или циррозе прием метотрексата следует прекратить; при легкой форме фиброза повторную биопсию рекомендуется провести через 6 месяцев. Менее серьезные результаты перед началом терапии, а именно, изменение содержания жирных кислот или незначительное воспаление воротной вены является относительно частыми. Несмотря на то, что эти незначительные изменения обычно не является противопоказанием до начала терапии метотрексатом или ее прекращения, лекарственное средство следует применять с осторожностью.

Сообщалось о возникновении энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии при применении метотрексата онкологическим пациентам, и их возникновение не может быть исключено у пациентов, получавших лечение по неонкологическими

показаниям.

Диарея и язвенный стоматит могут быть признаками токсического действия и требуют прекращения лечения из-за риска развития геморрагического энтерита и летальных случаев вследствие перфорации кишечника.

Витаминные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут снижать эффективность метотрексата.

Применение детям в возрасте до 3 лет не рекомендуется из-за отсутствия достаточных данных об эффективности и безопасности применения препарата этой категории пациентов.

При лечении метотрексатом возможно возобновление дерматита, индуцированного облучением, и солнечных ожогов (ремиссия побочных эффектов). Во время УФ-облучения с одновременным применением метотрексата могут обостряться проявления псориаза.

В случае острого лимфобластного лейкоза метотрексат может вызвать боль в эпигастральной области слева (воспаление капсулы селезенки из-за распада лейкозных клеток).

Таблетки метотрексат «Эбеве» содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Метотрексат следует применять с большой осторожностью при лечении пациентов с миелосупрессией, нарушениями функции почек, язвенной болезнью, язвенным колитом, язвенным стоматитом, диареей, плохим общим состоянием, а также при лечении маленьких детей и людей пожилого возраста.

При наличии плеврального экссудата или асцита необходимо провести дренирование до начала лечения метотрексатом. Если это невозможно, терапию метотрексатом не назначать.

Состояния, приводящие к обезвоживанию организма, такие как рвота, диарея, стоматит, могут повысить токсичность метотрексата за счет повышения уровня препарата в организме. В этих случаях следует прекратить применение метотрексата до исчезновения симптомов.

С особой осторожностью следует принимать метотрексат при инсулинозависимым сахарным диабетом и нарушении функции легких.

Сообщалось об отдельных случаях развития цирроза печени на фоне терапии с применением метотрексата без предварительного повышения активности трансаминаз.

Серьезные, иногда с летальным исходом кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), в отдельных случаях отмечались даже после разового или длительного приема метотрексата.

Защитную терапию фолином кальция (неотложная терапия) следует проводить после терапии метотрексатом, начиная с дозы 100 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. В зависимости от дозы метотрексата и продолжительности инфузии необходимо вводить различные дозы фолината кальция для защиты нормальных клеток от токсического действия метотрексата.

Надлежащую неотложную терапию фолином кальция следует начинать в течение 42-48 часов после введения метотрексата. Поэтому концентрацию метотрексата следует контролировать через 24, 48 и 72 часов и продолжать контроль в случае необходимости с целью определения продолжительности периода проведения неотложной терапии фолином кальция.

А при лечении псориаза и псориазных артрита проводить контроль концентрации метотрексата необходимо в течение двух первых недель - один раз в неделю в течение следующего месяца - каждые две недели, затем - в зависимости от количества лейкоцитов и стабильности состояния пациента, по крайней мере один раз в месяц.

### Применение у пациентов пожилого возраста

При лечении пациентов пожилого возраста необходима особая осторожность. Пациенты следует регулярно наблюдать на предмет 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.

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

Метотрексат оказывает слабая или умеренная неблагоприятное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. При

лечении метотрексатом могут наблюдаться такие побочные эффекты со стороны центральной нервной системы как утомляемость, спутанность сознания, сонливость способность управлять машинами и механизмами может нарушаться в редких случаях. Эти нарушения проявляются в большей степени при сочетании с алкоголем.

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

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у женщин. В период лечения метотрексатом женщинам не следует беременеть. Необходимо пользоваться эффективными контрацепции в период лечения и в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии метотрексатом. Перед началом лечения женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о риске негативного влияния метотрексата на плод и следует исключить беременность надлежащими методами, такими как тест на беременность. В период лечения тесты на беременность необходимо проводить по клинической необходимости (например, после любого перерыва контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует получить консультацию по предупреждению и планированию беременности.

## 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 отца. Данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития или выкидыша после воздействия более высоких доз на организм отца.

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

## Беременность

Применение метотрексата за неонкологическими показаниям в период беременности противопоказано. 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 I триместре беременности. Было выявлено тератогенное действие метотрексата, сообщали о гибели 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 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.

### 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. Если применение препарата в период кормления грудью необходимо, кормление грудью необходимо прекратить до начала терапии.

### Репродуктивная функция

Поскольку метотрексат является генотоксическим веществом, всем женщинам, планирующим беременность, рекомендуется обращаться в центры генетического консультирования, желательно, еще до начала терапии.

Мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы до начала терапии.

Метотрексат негативно влияет на сперматогенез и оогенез и может привести к нарушению фертильности. Сообщалось, что метотрексат может спровоцировать олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорея у людей во время и в течение некоторого времени после лечения. В большинстве случаев эти симптомы были обратные после прекращения терапии.

### **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом метотрексат «Эбеве» должно осуществляться под наблюдением врача-онколога, дерматолога или ревматолога, а также терапевта. Врач должен иметь опыт лечения метотрексатом и знать о рисках, связанных с такой терапией. Ревматоидные и дерматологические заболевания

Важные предупреждения по дозировке метотрексат:

Для лечения ревматоидных заболеваний или кожных заболеваний метотрексат следует применять только один раз в неделю. Неправильная дозировка может привести к тяжелым нежелательным эффектам или даже летального исхода.

Препарат принимают 1 раз в неделю.

Доктор, который выписывает рецепт, следует обозначить на рецепте день приема препарата. Пациенты должны быть проинформированы, что метотрексат следует применять только один раз в неделю. Желательно установить фиксированный день недели как день введения метотрексата.

Метотрексат «Эбеве», следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

*Дозы при ревматоидном артрите и псориазе*

*Псориаз.* Рекомендованная начальная доза взрослым составляет 7,5 мг 1 раз в неделю; альтернативно запланированную недельную дозу можно разделить на три раза и принять в течение 24 часов (с интервалом 12 часов).

*Ревматоидный артрит.* Начальная доза для взрослых составляет 7,5 мг 1 раз в неделю перорально. Обычно терапевтический эффект достигается в течение 6 недель с последующим улучшением состояния пациента в течение следующих 12 недель и более. При отсутствии терапевтического эффекта и признаков токсичности через 6-8 недель лечения недельную дозу препарата можно постепенно увеличивать на 2,5 мг. Перорально дозу можно разделить на три приема с 12-часовыми интервалами один раз в неделю. Еженедельный пероральный прием, как правило, состоит из 2-3 разделенных доз, принимаемых с интервалом примерно 12 часов, а в остальные дни недели - перерыв в приеме



препарата (например, метотрексат принимается утром в понедельник вечером в понедельник, утром во вторник, затем перерыв в приеме метотрексата до следующей недели).

Еженедельную дозу можно принимать один раз натошак. Пищу употреблять после приема препарата.

Обычная оптимальная доза находится в диапазоне от 7,5 до 15 мг не должна превышать 20 мг в неделю. Введение доз, превышающих 20 мг/нед, ассоциируется со значительным ростом токсического воздействия, особенно с угнетением функций костного мозга. При неэффективности пероральной дозы следует перейти на парентеральное применение. Метотрексат вводят внутримышечно или подкожно. Такой путь введения рекомендуется пациентам, у которых недостаточная абсорбция пероральной формы метотрексата, или пациентам, у которых плохая переносимость пероральной формы.

Показано дополнительное замещение фолиевой кислоты 5 мг дважды в неделю, исключая дня введения.

Обычно терапевтический эффект проявляется после 4-8 недель терапии.

В случае отсутствия терапевтического эффекта через 8 недель лечения с применением максимальной дозы прием метотрексата следует прекратить. При достижении терапевтического эффекта поддерживающая доза должна быть снижена до самого низкого возможного уровня. Оптимальная продолжительность лечения метотрексатом пока не установлена, однако предварительные данные свидетельствуют о сохранении начального эффекта в течение не менее 2 лет при применении поддерживающих доз. После прекращения лечения симптомы болезни могут проявиться снова через 3-6 недель.

*Как цитостатический препарат.*

Метотрексат можно применять внутрь в дозе до 30 мг/м<sup>2</sup>, высокие дозы необходимо вводить парентерально.

*Лечение пациентов с нарушениями функции почек*

Метотрексат «Эбеве» необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции почек. Дозы следует корректировать в зависимости от клиренса креатинина

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

80	75
60	63
50	56
<50	противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

### *Лечение пациентов с нарушениями функции печени*

Метотрексат «Эбеве» назначать с большой осторожностью (если это крайне необходимо) 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*

Поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек, а также снижаются резервы фолатов, может быть целесообразным снижение доз для пациентов пожилого возраста. Кроме этого, по состоянию пациентов следует тщательно наблюдать с целью выявления ранних признаков токсичности.

*Пациенты в которых имеется третье пространство жидкости в организме (плевральный выпот, асцит):*

Поскольку у пациентов с имеющимся третьим пространством жидкости в организме период полувыведения метотрексата может удлиниться в 4 раза по сравнению с нормальной продолжительностью, может возникнуть необходимость в уменьшении дозы или, в некоторых случаях, в прекращении введения метотрексата.

### Способ применения:

Для орального применения.

Таблетки нужно глотать не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (воды, а не молочных продуктов).

Врач решает вопрос об общей продолжительности лечения.

### **Дети**

Препарат применять детям, больным острым лимфоцитарным лейкозом (как поддерживающая терапия). Не рекомендуется применять детям до 3 лет, поскольку нет достаточной информации об эффективности и безопасности

препарата для этой группы пациентов.

## **Передозировка**

Послерегистрационный опыт применения метотрексата свидетельствует о том, что случаи передозировки метотрексата отмечались как после орального, так и после или внутримышечного введения.

Сообщалось о передозировке вследствие случайного введения в течение дня недельной дозы метотрексата, иногда с летальным исходом. Частыми являются преимущественно симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения. Симптомы включают лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, угнетение костного мозга, воспаление слизистых оболочек, стоматит, изъязвления во рту, тошнота, рвота, образование язв и кровотечения в желудочно-кишечном тракте. У некоторых пациентов симптомы передозировки отсутствовали.

Сообщалось о летальных случаях в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии. Также сообщалось о случаях передозировки, иногда имели летальный исход, при ошибочном приеме внутрь метотрексата ежедневно вместо 1 раза в неделю. Симптомы, отмечались в таких случаях, в большинстве касались гематологических или желудочно-кишечных реакций.

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

В случае случайной передозировки кальция фолинат следует вводить внутривенно или внутримышечно в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата, не позднее, чем через 1 час после применения метотрексата. Затем вводить еще несколько доз кальция фолината, пока концентрация метотрексата в сыворотке крови не станет ниже  $10^{-7}$  моль. При снижении уровня лейкоцитов при приеме низких доз метотрексата, например, 6-12 мг, внутривенно или внутримышечно терапию Кальциумфолинат следует начинать как можно быстрее, с последующим неоднократным приемом препарата (минимум 4 раза) в таких же дозах с интервалом 3-6 часов. В случае значительной передозировки может возникнуть необходимость в гидратации организма и подщелачивание мочи для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Обычный гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшает выведение метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный

интермиттирующий гемодиализ с использованием диализаторов с высокой проницаемостью («high-flux»).

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартричными формами ювенильного идиопатического артрита, псориазическим артритом или псориазом введение фолиевой или фолиевой кислоты может уменьшить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, воспаление слизистой оболочки полости рта, выпадение волос и увеличение уровня печеночных ферментов), см. раздел 4.5. Перед применением продуктов фолиевой кислоты рекомендуется провести мониторинг уровня витамина В12, поскольку фолиевая кислота может маскировать дефицит витамина В12, особенно у взрослых старше 50 лет.

### **Побочные реакции**

Частота и степень тяжести побочных реакций зависит от дозы, способа применения и продолжительности лечения лекарственным средством метотрексат «Эбеве». Поскольку тяжелые побочные реакции могут возникать даже при низкой дозе и на любом этапе терапии, необходим тщательный контроль со стороны врача.

Большинство побочных реакций являются обратимыми при их обнаружении на ранней стадии. Однако в очень редких случаях некоторые из тяжелых побочных реакций, названных ниже, могут 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 сообщается о таких побочных реакциях, как тромбоцитопения, лейкопения, головная боль, головокружение, кашель, анорексия, диарея, боль в животе, тошнота, 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.

При оценке побочных эффектов их частота определяется следующим образом: очень часто:  $\geq 1/10$ ; часто:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечасто  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редко:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; редкие  $< 1/10000$ ; частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

### *Инфекции и инвазии*

Часто: опоясывающий лишай; нечасто оппортунистические инфекции, которые могут иметь летальный исход; редко: сепсис (включая летальные исходы) редкие: гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, криптококковым микоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция (в т.ч. пневмония), рассеянный поражения вирусом простого герпеса, нокардиоз, пневмония, вызванная вирусом *pneumocystis jirovecii* \*; частота неизвестна: пневмония, реактивация гепатита В, обострение гепатита С.

### *Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы)*

Нечасто: злокачественная лимфома \*.

### *Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы \**

Очень часто: тромбоцитопения, лейкопения часто: анемия, панцитопения, угнетение костного мозга, агранулоцитоз редкие: мегалобластическая анемия редки: апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия (частично обратима) и лимфопролиферативные расстройства (частично обратны).

### *Со стороны иммунной системы*

Нечасто: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, иммуносупрессия; редки: гипогаммаглобулинемия.

### *Нарушение обмена веществ и питания*

Нечасто: сахарный диабет.

### *Психические расстройства*

Нечасто: депрессия редкие: колебания настроения, иногда бессонницы, преходящее нарушение восприятия.

#### *Со стороны нервной системы*

Очень часто: головная боль, головокружение часто: сонливость, парестезии нечасто гемипарез, спутанность сознания; редко: парез, расстройства речи, включая дизартрию и афазии, лейкоэнцефалопатия; редки: усталость мышц и боли в конечностях, нарушение вкуса (металлический привкус), острый асептический менингит (паралич, рвота), синдром поражения черепного нерва частота неизвестна: нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, увеличение давления спинномозговой жидкости.

#### *Со стороны органов зрения*

Часто: конъюнктивит редко: нарушение зрения (частично тяжелая форма), тяжелый тромбоз вены сетчатки; редки: периорбитальный отек, блефарит, слезотечение, светобоязнь, преходящая слепота, потеря зрения.

#### *Со стороны сердца*

Редкие: перикардит, экссудативный перикардит, тампонада полости перикарда.

#### *Со стороны сосудистой системы*

Нечасто: васкулит, аллергический васкулит редкие: артериальная гипотензия, тромбоэмболические явления (включая артериальный тромбоз, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз флебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз ретинальных вен).

#### *Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения \**

Очень часто: кашель, частые легочные осложнения из-за интерстициальный альвеолит/пневмонию, которые могут иметь летальный исход (несмотря на дозу или продолжительность лечения метотрексатом) нечасто легочный фиброз, плевральный выпот; редкие: фарингит, остановка дыхания, легочная эмболия редки: хроническое интерстициальное обструктивное заболевание легких, астмоподобни реакции с кашлем, одышкой и патологическим результатом теста легочной функции; частота неизвестна: боль в груди, гипоксия, носовые кровотечения, легочная альвеолярная кровотечения.

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

Очень часто: потеря аппетита, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата), боль в животе, тошнота, рвота, воспаление и язвы

слизистой оболочки полости рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата) редкие: желудочно-кишечные язвы и кровотечения, панкреатит редкие: энтерит, гингивит, молотый; редки: гематемез; частота неизвестна: неинфекционный перитонит, токсический мегаколон, перфорация толстой кишки, глоссит.

#### *Со стороны пищеварительной системы \**

Очень часто: повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и билирубина нечасто гепатотоксичность, жировые преобразования печени, хронический фиброз печени и цирроз печени, снижение сывороточного альбумина; редко: острый гепатит редки: острый некроз печени, острое заболевание печени, печеночная недостаточность (также см. информацию о биопсии печени в разделе «Особенности применения»).

#### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки \**

Очень часто: алоpecia частые: 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, петехии, экхимозы, мультиформная эритема, эритематозные высыпания на коже, усиление пигментации ногтей, онихолизис; редки: фурункулез, телеангиэктазия, острая паронихия; частота неизвестна: кожные реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), дерматит, гидраденит.

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

Нечасто: артралгия, миалгия и остеопороз редко: перелом в связи с напряжением; частота неизвестна: остеонекрозе, остеонекрозе челюсти (вторичный к лимфопролиферативных расстройств).

#### *Со стороны почек и мочевыводящих путей \**

Очень часто: снижение клиренса креатинина нечасто нефропатия, почечная недостаточность, цистит с язвой (с гематурией), нарушения мочеиспускания, дизурия, олигурия, анурия редкие: гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, азотемия; редки: гематурия, протеинурия.

#### *Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния*

Нечасто: врожденные пороки у плода единичные аборт; редкие: гибель плода.

## *Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нечасто: вагинальные язвы и воспаление; редко: преходящая олигоспермия; редкие: нарушение овогенеза/сперматогенеза \* бесплодия \*, нарушения менструального цикла, потеря либидо, импотенция, выделения из влагалища, гинекомастия частота неизвестна: эректильная дисфункция.

## *Общие нарушения и изменения в месте введения*

Очень частые: истощение, недомогание; нечасто лихорадка \*; редки: озноб.

\* Информацию о тяжелых побочных реакциях см. в разделе «Особенности применения».

В редких случаях сообщали о бедственном прогрессирующее угнетение функции костного мозга, агранулоцитоз, апластическая анемия. Лимфаденопатия, лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые), эозинофилия и нейтропения. Первыми признаками опасных для жизни осложнений могут быть: повышение температуры, боль в горле, язвы слизистой оболочки полости рта, жалобы, подобны, возникающих при гриппе, сильная утомляемость, носовое кровотечение и кровоизлияние в кожу. Следует немедленно прекратить прием метотрексата при значительном снижении количества эритроцитов.

*Другие побочные реакции:* вертиго, судороги, лейкопатия, патологические изменения легочных функциональных тестов, легочные осложнения вследствие интерстициального альвеолита, пневмонита и летальные случаи (симптомы могут включать: плохое самочувствие, затруднение дыхания, переходящего к одышке в состоянии покоя, боль в груди), хронические обструктивные заболевания легких, гематамезис, увеличение билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, гематурия, тяжелые токсические реакции со стороны кожи, нарушения заживления ран.

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**



По 50 таблеток в полипропиленовом контейнере, закрытом полиэтиленовой пробкой; по 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

### **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](#).