

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**МЕТОТРЕКСАТ ЭБЕВЕ®**

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** Метотрексат Эбеве®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** метотрексат (methotrexate)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки

**СОСТАВ**

Действующее вещество: метотрексат.

Одна таблетка содержит 2,5 мг метотрексата.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

**ОПИСАНИЕ**

Круглые таблетки светло-желтого цвета (допускаются вкрапления от желтого до красного цвета).

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Метотрексат-Эбеве в таблетках по 2,5 мг применяется у взрослых, подростков и детей от 3 лет:

для лечения ревматологических и дерматологических заболеваний

- активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- полиартрические формы тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) при недостаточном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС);
- тяжелые, не поддающиеся лечению, инвалидизирующие формы псориаза при неэффективности других видов терапии, таких как фототерапия, ПУВА-терапия и ретиноиды, а также тяжелые формы псориатического артрита у взрослых пациентов.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

***Важное предупреждение о дозировании таблеток Метотрексат Эбеве®: для лечения ревматических и дерматологических заболеваний метотрексат должен приниматься только 1 раз в неделю. Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая летальный исход. Пожалуйста, прочтите этот раздел инструкции очень внимательно.***

Метотрексат должен назначаться только врачами, имеющими опыт работы с препаратом и обладающими знаниями об особенностях его действия.

**Способ применения**

Для приема внутрь.

Таблетки глотают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Принимать **один раз в неделю**.

Рекомендуется выбрать один конкретный день недели для приема препарата. Врач может указать день приема в рецепте.

Доза менее 15 мг принимается независимо от приема пищи. Доза 15 мг и более принимается не менее чем за 1 час до или не ранее чем через 2 часа после еды. Сообщалось, что при применении высоких доз препарата с пищей, и в частности с молочными продуктами, наблюдалось замедление всасывания препарата.

Дозу и длительность лечения устанавливает врач индивидуально, в зависимости от клинической картины и переносимости метотрексата.

При лечении ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, тяжелых форм псориаза и псориатического артрита необходимо проведение длительной терапии.

### Дозы

#### **Ревматологические и дерматологические заболевания**

##### Ревматоидный артрит

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата **один раз в неделю** внутрь. Дозу можно постепенно увеличивать на 2,5 мг в неделю, в зависимости от индивидуальной активности заболевания и переносимости пациентом. Максимальная доза составляет 25 мг в неделю. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, особенно с подавлением функции костного мозга. При неэффективности пероральных форм препарата показан переход на парентеральную форму. С этой целью можно применять лекарственные формы метотрексата для внутримышечного или подкожного введения, которые рекомендованы для пациентов с недостаточной абсорбцией пероральных форм и для пациентов с плохой переносимостью пероральных форм препарата.

Показан сопутствующий прием 5 мг фолиевой кислоты 2 раза в неделю, исключая день приема метотрексата.

Ответ на терапию можно ожидать через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживающая доза метотрексата должна быть снижена до минимальной эффективной. После прекращения лечения симптомы могут возобновиться. При лечении хронического полиартрита с помощью метотрексата необходимо проведение длительной терапии.

##### Дети и подростки с полиартрическими формами ювенильного идиопатического артрита

Рекомендуемая доза 10-15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (ППТ) в неделю. В случаях рефрактерности к терапии недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м<sup>2</sup> ППТ в неделю. При увеличении дозы необходимо увеличить частоту контрольных обследований. В опубликованных клинических испытаниях с участием детей и подростков, страдающих ЮИА, применялись дозы 4-17 мг/м<sup>2</sup> ППТ в неделю или 0,1-1,1 мг/кг в неделю, продолжительность курса лечения составляла от 1 месяца до 7,3 лет.

В большинстве исследований применялись пероральные формы препарата, но в некоторых также применяли и внутримышечные формы. Пациентов с ЮИА всегда необходимо направлять в специализированные детские и подростковые центры. Ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности не рекомендуется применение у детей младше 3 лет (см. также «Меры предосторожности»).

#### Тяжелые формы псориаза, псориазический артрит

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг, которая принимается внутрь один раз в неделю. При необходимости доза может быть увеличена, но не должна превышать максимальную недельную дозу 30 мг. После достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживающая доза метотрексата должна быть снижена до минимальной эффективной.

В день недели, выбранный для приема препарата, всю недельную дозу можно принять за один прием, или разделить на 2-3 приема. В любом случае препарат принимается один раз в неделю. При применении всей дозы за один прием препарат следует принимать натощак, а затем принимать пищу.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 2-6 недель. В зависимости от клинической ситуации и от динамики лабораторных показателей принимают решение о необходимости продолжения или прекращения терапии.

Можно рассмотреть возможность применения заместительной терапии фолиевой или фолиновой кислотой в соответствии с утвержденными руководствами по терапии.

**Пациенты с почечной недостаточностью.** Метотрексат следует принимать с осторожностью. Доза должна быть скорректирована следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от положенной дозы
>50	100%
20 – 50	50%
<20	Препарат принимать не следует

**Пациенты с печеночной недостаточностью.** Метотрексат следует принимать с особой осторожностью пациентам с текущим тяжелым нарушением функции печени или имеющим такие нарушения в анамнезе, особенно вызванные употреблением алкоголя. Препарат противопоказан, если уровень билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) (см. «Противопоказания»).

**Пожилые пациенты (старше 65 лет).** Из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек следует рассмотреть снижение дозы препарата у пожилых пациентов. Рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение за пожилыми пациентами на предмет ранних признаков токсичности.

**Пациенты с патологическим накоплением жидкости в полостях тела (асцитом, плевральным выпотом).** Поскольку у пациентов с накоплением жидкости в полостях тела период полувыведения метотрексата из плазмы увеличивается в 4 раза, в некоторых случаях может потребоваться снижение дозы

метотрексата или его отмена (см. «Фармакокинетика» и «Меры предосторожности»).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к метотрексату и (или) любому вспомогательному веществу препарата.
- Печеночная недостаточность (см. «Способ применения и дозы»).
- Злоупотребление алкоголем.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина < 20 мл/мин, см. «Способ применения и дозы»).
- Существующие патологические изменения функции крови, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или тяжелая анемия.
- Иммунодефицит.
- Тяжелые, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез и ВИЧ.
- Стоматит, язвы в полости рта и диагностированные язвы желудочно-кишечного тракта в активной фазе.
- Беременность и период кормления грудью.
- Сопутствующее прививание живыми вакцинами.

### **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

Лечение псориаза и ревматоидного артрита с помощью метотрексата требует специальных знаний в данной области и сопровождается соответствующими рисками, что требует соблюдения особых мер предосторожности.

Важно соблюдать схему приема: один раз в неделю.

Пациентов с ревматологическими и дерматологическими заболеваниями и медицинский персонал необходимо четко информировать о том, что препарат следует принимать один раз в неделю, а не каждый день. Неправильный прием метотрексата может привести к развитию тяжелых и, возможно, летальных побочных явлений.

Пациенты должны находиться под надлежащим медицинским наблюдением, которое позволит в кратчайшие сроки распознать ранние признаки возможных токсических или побочных эффектов.

В связи с этим лечение метотрексатом может назначаться только врачами, обладающими опытом и знаниями в области применения антиметаболических препаратов, или под контролем таких специалистов.

В связи с возможным развитием тяжелых или летальных токсических реакций лечащие врачи должны четко информировать пациентов о возможной пользе и рисках (включая ранние признаки и симптомы токсичности) терапии метотрексатом, о специальных мерах предосторожности и о необходимости немедленно проконсультироваться с врачом в случае развития симптомов передозировки, которая требует наблюдения на предмет симптомов интоксикации в дальнейшем (включая регулярное выполнение лабораторных тестов).

Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут значительно усилить токсичность, в частности подавление функции костного мозга.

Пациенты с нарушенной функцией почек должны получать терапию метотрексатом только в низких дозах и с повышенной осторожностью. У таких

пациентов имеет место задержка выведения метотрексата (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов со значительными текущими или имевшими место ранее заболеваниями печени, особенно вызванными алкоголем, метотрексат следует применять с большой осторожностью или вообще отказаться от его применения.

### **Рекомендуемые обследования и меры безопасности**

До начала или до возобновления терапии метотрексатом после периода без применения препарата необходимо провести клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов, проверить уровни печеночных ферментов, билирубина, сывороточного альбумина, выполнить рентгенографию органов грудной клетки и обследовать функцию почек. Если клинически показано, необходимо исключить туберкулез и гепатит.

Во время терапии метотрексатом (еженедельно в первые две недели, затем раз в две недели на протяжении месяца, затем в зависимости от числа лейкоцитов и стабильности состояния пациента, но не менее чем раз в месяц в течение последующих шести месяцев, а затем не менее чем раз в три месяца) необходимо проводить осмотр полости рта и зева на предмет изменений слизистой, развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов, функциональные печеночные пробы, проверять функцию почек и обследовать дыхательную систему. При увеличении дозы показано увеличение частоты контроля. Пожилых пациентов необходимо чаще обследовать на предмет ранних признаков токсичности (см. «Способ применения и дозы»).

Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может произойти резко и при использовании явно безопасных доз. Любое серьезное уменьшение числа лейкоцитов или тромбоцитов указывает на необходимость немедленной отмены препарата и назначения соответствующей поддерживающей терапии. Пациенты должны сообщать обо всех симптомах и признаках, свидетельствующих о наличии инфекции. У пациентов, одновременно принимающих гематотоксические препараты (например, лефлуномид), необходимо регулярно проверять картину крови и содержание тромбоцитов. При длительной терапии метотрексатом выполняются биопсии костного мозга.

Особое внимание следует уделять появлению признаков печеночной токсичности. Лечение нельзя начинать или оно должно быть прекращено, если до терапии имеется или в ходе терапии развивается какое-либо нарушение показателей функциональных проб печени или биопсии печени. Такие нарушенные показатели должны нормализоваться в течение двух недель, после этого лечение может быть возобновлено по усмотрению врача.

Проверка содержания печеночных ферментов в сыворотке крови: преходящее повышение уровня трансаминаз вдвое или втрое выше верхней границы нормы отмечалось у 13-20% пациентов. Стойкое повышение уровня печеночных ферментов и (или) падение уровня сывороточного альбумина может указывать на тяжелый гепатотоксический эффект.

Определение печеночных ферментов не коррелирует с морфологическими

признаками поражения печени, т.е. возможно наличие гистологически определяемого фиброза или реже цирроза печени при нормальном уровне аминотрансфераз.

Данные в пользу необходимости биопсии печени в мониторинге гепатотоксичности при лечении ревматологических заболеваний отсутствуют.

В случае длительного лечения тяжелых форм псориаза необходимо проводить биопсии печени с целью определения гепатотоксического потенциала.

Биопсия печени рекомендована во время или вскоре после начала терапии метотрексатом пациентам с факторами риска, к которым в первую очередь относятся пациенты со злоупотреблением алкоголем в анамнезе, персистирующим повышением уровня печеночных ферментов, гепатопатией в анамнезе, включая хронический гепатит В или С, семейным анамнезом с наследственной гепатопатией и во вторую очередь – пациенты с сахарным диабетом, ожирением, применением гепатотоксических препаратов и других гепатотоксических химических средств в анамнезе.

Поскольку небольшой процент пациентов прекращает терапию по различным причинам спустя 2-4 месяца, первую биопсию можно отложить до окончания этой начальной фазы. Ее необходимо провести, если предполагается долгосрочная терапия. Повторные биопсии печени рекомендуются после достижения суммарной дозы 1,0-1,5 г.

Необходимость в проведении биопсии печени отсутствует, если не достигнута суммарная доза 1,0-1,5 г, а также у пожилых пациентов, пациентов с острым заболеванием, пациентов с противопоказаниями к биопсии печени (напр., нестабильностью сердечной деятельности, нарушениями свертываемости крови), пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни.

Более частый контроль может быть необходим во время начальной фазы лечения, а также при повышении дозы и в случае повышенного риска увеличения уровня метотрексата в крови (напр., дегидратация организма, нарушение функции почек, дополнительные или повышенные дозы применяемых одновременно лекарственных средств, таких как НПВС).

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить применимость непрерывных тестов функции печени или определения уровня пропептида коллагена III типа для выявления гепатотоксичности.

При этом следует выделять пациентов без факторов риска и с факторами риска, такими как злоупотребление алкоголем в анамнезе, устойчивое повышение уровня печеночных ферментов, заболевания печени в анамнезе, наследственные болезни печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, воздействие гепатотоксичных препаратов и химических веществ в анамнезе, длительное лечение метотрексатом или суммарная доза препарата 1,5 г и более.

При устойчивом повышении уровня ферментов печени следует рассмотреть уменьшение дозы или отмену препарата. Во время терапии метотрексатом, если нет явной необходимости, следует исключить совместный прием гепатотоксичных препаратов и избегать употребления алкоголя или значительно его уменьшить (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов, получающих одновременно терапию другими гепатотоксическими препаратами (например, лефлуномидом), следует проводить более тщательный

мониторинг печеночных ферментов. То же относится к случаям одновременного приема гематотоксических препаратов.

Следует соблюдать особую осторожность при терапии метотрексатом у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом, поскольку наблюдались единичные случаи развития цирроза печени без повышения уровня трансаминаз.

Функцию почек следует контролировать посредством почечных проб и анализов мочи. При повышении уровня креатинина в сыворотке необходимо уменьшить дозу или отменить препарат при уровне креатинина сыворотки более 2 мг/дл (см. «Способ применения и дозы» и «Передозировка»). Поскольку метотрексат выводится в основном через почки, то в случае почечной недостаточности можно ожидать повышения его концентрации в сыворотке, что может привести к серьезным нежелательным реакциям. В случае возможного нарушения функции почек (например, у пожилых людей) мониторинг должен проводиться чаще. Это относится в частности к случаям, когда одновременно вводятся влияющие на выведение метотрексата лекарственные средства, вызывающие повреждение почек (например, НПВС) или способные потенциально привести к ухудшению кровотока.

Не рекомендуется совместное применение с НПВС у пациентов с факторами риска, такими как почечная недостаточность, в том числе легкой степени.

При обезвоживании может увеличиться токсичность метотрексата.

Терапию метотрексатом в средневысоких и высоких дозах не следует начинать при рН мочи ниже 7,0. Следует регулярно обеспечивать ощелачивание мочи по крайней мере в течение первых 24 ч после приема препарата (рН больше или равно 6,8).

Обследование респираторной системы: пациенты должны следить за появлением симптомов нарушения функции легких и при необходимости обследовать функцию легких. Легочные симптомы (особенно сухой, непродуктивный кашель) или неспецифический пневмонит, возникающие в процессе терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении и требуют прерывания лечения и тщательного обследования. Клиническая картина может варьировать, однако типично у пациентов с индуцированным метотрексатом заболеванием легких отмечаются лихорадка, кашель, одышка, гипоксемия; для исключения инфекции обходимо выполнять рентгенограмму органов грудной клетки.

Сообщалось о развитии острой или хронической интерстициальной пневмонии, сопровождавшейся эозинофилией крови, с летальным исходом.

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития пневмонии и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления стойкого кашля или стойкой одышки.

У пациентов с наличием симптомов со стороны легких необходимо отменить метотрексат и немедленно выполнить необходимые обследования (включая рентген грудной клетки) с целью исключения инфекции или опухоли. При подозрении на развитие заболевания легких, вызванного метотрексатом,

необходимо назначить терапию кортикостероидами, а лечение метотрексатом более не возобновлять.

Болезни легких, вызванные метотрексатом, такие как пневмонит, могут возникать внезапно в любой момент терапии, не всегда являются полностью обратимыми и могут возникать при применении любой дозы препарата (включая низкие дозы от 7,5 мг в неделю).

Прием метотрексата может привести к возникновению оппортунистических инфекций, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*, которая может быть фатальной. При развитии у пациента симптоматики со стороны легких следует заподозрить возможность развития пневмоцистной пневмонии.

Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с нарушением функции легких.

Также особую осторожность следует соблюдать при неактивной хронической инфекции (например, опоясывающий лишай, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможной активации.

- Поскольку метотрексат воздействует на иммунную систему, он может снижать ответ на вакцинацию и влиять на результаты иммунологических тестов. На фоне терапии метотрексатом прививание с применением живых вакцин не допускается.

- У пациентов, получающих низкие дозы метотрексата, могут образоваться злокачественные лимфомы. В таком случае лечение следует прекратить. Если не наступит спонтанное разрешение лимфомы, необходимо назначить цитотоксическую терапию.

- У пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях тела (асцитом, плевральным выпотом) период полувыведения метотрексата из плазмы увеличивается.

До начала терапии метотрексатом необходимо с помощью пункции устранить экссудат, наблюдаемый при асците или экссудативном плеврите (см. «Способ применения и дозы»).

-Условия, приводящие к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут увеличить токсичность метотрексата. В этих случаях терапию метотрексатом необходимо приостановить до прекращения симптомов. В течение 48 ч после приема препарата важно проверить концентрацию препарата, поскольку возможное увеличение может привести к необратимой токсичности метотрексата.

Диарея и язвенный стоматит могут быть признаками развития токсических эффектов и требуют прекращения терапии. В противном случае перфорация кишечника может привести к геморрагическому энтериту и смерти. Лечение должно быть прекращено в случае рвоты кровью, стула черного цвета или примеси крови в кале.



- Одновременное применение витаминных и других препаратов, содержащих фолиевую, фолиновую кислоту или их производные, может снижать эффективность метотрексата.

- Ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности применение у детей младше 3 лет не рекомендуется (см. «Способ применения и дозы»).

- Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (рецидив лучевой реакции в зоне ранее облученной поверхности кожи). Псориатические очаги могут обостряться при УФ-облучении и сопутствующей терапии метотрексатом

У онкологических пациентов, получавших метотрексат, наблюдалась энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия, развитие которой не может быть исключено при терапии метотрексатом по показаниям, не связанным с онкологией.

Во время терапии метотрексатом и в течение непродолжительного периода после ее окончания наблюдалось нарушение фертильности, олигоспермия, менструальные нарушения и аменорея. Препарат гено- и эмбриотоксичен, вызывает выкидыши и врожденные пороки развития. Метотрексат может снизить фертильность во время проведения терапии за счет воздействия на сперматогенез и оогенез. Однако, эти нарушения носят обратимый характер и после отмены препарата исчезают. С пациентами детородного возраста женского и мужского пола необходимо обсудить возможные риски воздействия на репродуктивную функцию, а мужчинам до начала терапии рекомендуется также обратиться за консультацией по поводу возможности консервации спермы (см. «Беременность и лактация»).

Перед назначением препарата необходимо убедиться в отсутствии беременности. Мужчинам и женщинам, получающим терапию метотрексатом, во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после него рекомендуется избегать зачатия ребенка и использовать надежные методы контрацепции (см. «Беременность и лактация»).

Данный препарат содержит лактозу (78,60 мг лактозы моногидрата/таблетка), поэтому его не следует принимать пациентам с такой редко встречающейся наследственной патологией, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Исследования на животных показали, что применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), включая салициловую кислоту, снижает канальцевую секрецию метотрексата и соответственно увеличивает его токсические эффекты. В клинических исследованиях, где НПВС и салициловая кислота применялись в качестве вспомогательной терапии у пациентов с ревматоидным артритом, не наблюдалось увеличение числа побочных эффектов. Лечение ревматоидного артрита такими препаратами может быть продолжено на фоне лечения низкими дозами метотрексата при условии обеспечения тщательного

медицинского наблюдения. Регулярное употребление алкоголя или применение гепатотоксичных препаратов может увеличить гепатотоксичность метотрексата. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, которые дополнительно принимают потенциально гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды). Рекомендуется ограничить употребление алкоголя.

Применение дополнительно гематотоксичных препаратов (например, метамизола) увеличивает вероятность серьезных побочных гематотоксических эффектов метотрексата.

Необходимо учитывать фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом и противосудорожными средствами (снижение сывороточных уровней метотрексата), а также 5-фторурацилом (увеличение периода полувыведения 5-фторурацила).

Салицилаты, фенилбутазон, дифенилгидантоин (фенитоин), барбитураты, транквилизаторы, пероральные контрацептивы, тетрациклин, производные амидопирина, сульфаниламиды, а также пара-аминобензойная кислота замещают метотрексат в связях с белками плазмы, повышая биодоступность и следовательно токсичность (косвенное увеличение дозы).

Пробенецид и слабые органические кислоты могут уменьшать экскрецию метотрексата и следовательно косвенно увеличивать его дозу.

Антибиотики, такие как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин и цефалотин, в единичных случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, поэтому может произойти повышение концентрации метотрексата в сыворотке с одновременной гематологической и желудочно-кишечной токсичностью.

Пероральные антибиотики, такие как тетрациклин, хлорамфеникол и невоссасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут уменьшать всасывание метотрексата в кишечнике или воздействовать на печеночно-кишечную циркуляцию путем подавления кишечной микрофлоры или метаболизма метотрексата бактериями.

В случае лечения (также предшествующего) препаратами, вызывающими побочные реакции со стороны костного мозга (например, сульфаниламидами, триметопримом-сульфаметаксозолом, хлорамфениколом, пириметамином), необходимо учитывать возможность возникновения выраженных нарушений гематопоза.

Совместное применение препаратов, вызывающих дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламидов, триметоприма-сульфаметаксозола), может привести к увеличению токсичности метотрексата. Особая осторожность требуется также в случае уже существующего дефицита фолиевой кислоты. С другой стороны, одновременное применение препаратов, содержащих фолиевую кислоту, или витаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту или ее производные, может снижать эффективность метотрексата.

Следует принимать во внимание риск взаимодействия между НПВС и метотрексатом у пациентов, получающих терапию низкими дозами метотрексата, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. В случае совместной терапии необходимо проводить анализ крови и контролировать функцию почек.

Следует соблюдать осторожность, если НПВС и метотрексат принимаются совместно в пределах 24 часов, поскольку в этом случае уровень метотрексата в плазме может увеличиться и привести к повышению токсичности.

При одновременном проведении терапии метотрексатом и базовыми действующими веществами (например, соединениями золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином) повышенные токсические эффекты метотрексата, как правило, не ожидаются.

Совместное применение метотрексата и сульфасалазина может вызывать усиление действия метотрексата за счет подавления сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты. Это может привести к увеличению риска побочных эффектов.

Одновременное применение метотрексата и ингибиторов протонной помпы, таких как омепразол или пантопразол, может привести к лекарственному взаимодействию: применение метотрексата и омепразола приводит к задержке почечной элиминации метотрексата. Имеется сообщение об одновременном введении пантопразола, которое привело к подавлению почечной элиминации метаболита 7-гидроксиметотрексата, а также к развитию миалгии и озноба.

Совместное применение метотрексата и теофиллина может снижать клиренс теофиллина. Следует регулярно контролировать уровни теофиллина в плазме.

Во время терапии метотрексатом следует избегать чрезмерного потребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, содержащих кофеин холодных напитков, черного чая), поскольку эффективность метотрексата в этих условиях может снижаться из-за взаимодействия между метотрексатом и метилксантином на рецепторах аденозина.

Комбинация метотрексата и лефлуномида может увеличить риск панцитопении.

Следует соблюдать осторожность при совместном приеме метотрексата с иммуномодулирующими препаратами, особенно в случае ортопедической хирургии, где риск развития инфекции высок.

Анестетики на основе оксида азота усиливают вызванные метотрексатом нарушения метаболизма фолатов и могут привести к тяжелой и непредсказуемой миелосупрессии и стоматиту. Этот эффект может быть уменьшен при введении кальция фолината.

Холестирамин за счет угнетения печеночно-кишечной рециркуляции может увеличить непочечное выведение метотрексата.

Необходимо учитывать замедленный клиренс метотрексата при его применении с другими цитостатиками.

Лучевая терапия при лечении метотрексатом может привести к увеличению риска некроза мягких тканей или костей.

Сочетанное применение меркаптопурина и метотрексата может приводить к повышению биодоступности меркаптопурина в плазме, вероятно, из-за подавления метаболизма меркаптопурина.

В связи с возможным воздействием на иммунную систему метотрексат способен искажать результаты вакцинирования и анализов (иммунологических процедур для фиксации иммунных реакций). В связи с этим необходимо избегать

прививания живыми вакцинами пациентов, получающих терапию метотрексатом (см. «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

### Беременность

Метотрексат противопоказан при беременности. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность метотрексата, особенно в первом триместре беременности. Было установлено, что метотрексат тератогенен для человека. Имеются сообщения о том, что он был причиной самопроизвольных выкидышей и (или) развития врожденных аномалий. Воздействие на ограниченное число беременных женщин (42) привело к увеличению частоты (1:14) пороков развития (черепа, сердечно-сосудистой системы и конечностей). В случаях прекращения терапии метотрексатом до зачатия были отмечены нормальные беременности.

У женщин детородного возраста до начала терапии необходимо полностью исключить наличие беременности.

Женщины не должны беременеть во время лечения метотрексатом. Мужчины и женщины половозрелого возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и еще как минимум 6 месяцев после его завершения (см. «Меры предосторожности»).

Если в течение этого времени наступает беременность, необходимо проконсультироваться с врачом относительно риска вредного воздействия препарата на ребенка.

### Кормление грудью

Метотрексат проникает в грудное молоко и может вызывать токсичность у грудных детей. Во время лечения кормление грудью противопоказано (см. «Противопоказания»). Если возникает необходимость в применении препарата в период лактации, кормление грудью должно быть прекращено.

### Фертильность

В связи с тем, что метотрексат может быть генотоксичен, до начала терапии женщинам, планирующим беременность, рекомендуется обратиться за генетической консультацией, а мужчинам – за консультацией по поводу возможности консервации спермы.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТЕ С МЕХАНИЗМАМИ**

Метотрексат оказывает незначительное или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Возможны нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, такие как утомляемость, головокружение и сонливость, из-за которых в единичных случаях может нарушаться способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. В еще большей степени это относится к сочетанию с употреблением алкоголя.

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Частота и тяжесть побочных эффектов зависят от уровня дозы и частоты приема препарата. Поскольку тяжелые побочные эффекты могут развиваться даже при

низкой дозе, необходим регулярный и частый контроль со стороны врача. Большинство побочных эффектов обратимы при раннем выявлении. Если возникают такие побочные эффекты, следует уменьшить дозу или прервать лечение, а также принять соответствующие контрмеры (см. «Передозировка»). Возобновлять терапию метотрексатом следует с осторожностью, тщательно оценив целесообразность лечения и проявляя повышенную настороженность в отношении возможного повторения явлений токсичности.

Частота побочных эффектов определяется следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$ ;  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1\ 000$ ;  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $<1/1\ 000$ ), очень редкие ( $<1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных).

#### Инфекции и инвазии

*Очень редкие:* сепсис, оппортунистические инфекции (в некоторых случаях могут иметь летальный исход), инфекции, вызванные вирусом цитомегалии. Кроме того, сообщалось также о нокардиозе, гистоплазмозе, криптококковом микозе, диссеминированном простом герпесе.

#### Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

*Нечастые:* отдельные случаи лимфомы, которая в ряде случаев уменьшилась после прекращения лечения метотрексатом. Недавнее исследование не смогло подтвердить, что терапия метотрексатом увеличивает частоту развития лимфом.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Частые:* лейкоцитопения, тромбоцитопения, анемия.

*Нечастые:* панцитопения, агранулоцитоз, расстройства кроветворной функции.

*Редкие:* мегалобластная анемия.

*Очень редкие:* тяжелое угнетение функции костного мозга, апластическая анемия, лимфаденопатия, лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые), эозинофилия и нейтропения.

Первыми признаками этих опасных для жизни осложнений могут быть: лихорадка, боль в горле, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, жалобы на гриппоподобные симптомы, сильная усталость, носовое кровотечение и кровоизлияние в кожу.

Если количество клеток крови значительно снижается, применение метотрексата следует немедленно прекратить.

#### Изменения со стороны иммунной системы

*Нечастые:* аллергические реакции, анафилактический шок, лихорадка, озноб.

*Очень редкие:* иммуносупрессия, гипогаммаглобулинемия, аллергический васкулит (тяжелый токсический симптом).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Нечастые:* сахарный диабет.

Психические расстройства

*Нечастые:* депрессия.

*Редкие:* изменения настроения.

*Очень редкие:* бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

*Частые:* головная боль, утомляемость, помрачение сознания.

*Нечастые:* головокружение, спутанность сознания, депрессия, судорожные приступы.

*Очень редкие:* боль, мышечная астения или парестезии конечностей, изменение вкусовых ощущений (металлический привкус во рту), острый асептический менингит с менингизмом (параличом, рвотой).

*Частота неизвестна:* лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны органов зрения

*Редкие:* тяжелые нарушения зрения.

*Очень редкие:* конъюнктивит, ретинопатия.

Нарушения со стороны сердца

*Редкие:* перикардит, перикардальный выпот, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов

*Редкие:* гипотензия, тромбозы (в том числе артериальный и церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз вен сетчатки, тромбоз легочных артерий).

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной полости и средостения

*Частые:* легочные осложнения, вызванные интерстициальным альвеолитом/пневмонией, и связанные с этим летальные исходы (независимо от дозы и длительности лечения метотрексатом). Типичные симптомы: общее недомогание, сухой, раздражающий кашель, одышка, прогрессирующая до одышки в покое, боль в груди, лихорадка. При подозрении на такие осложнения лечение метотрексатом должно быть немедленно прекращено; необходимо исключить инфекции (включая пневмонию).

*Нечастые:* фиброз легких.

*Редкие:* фарингит, апноэ, реакции по типу бронхиальной астмы в виде кашля, одышки, патологических результатов в тесте функции легких.

*Очень редкие:* пневмоцистная пневмония и другие легочные инфекции, хроническое обструктивное заболевание легких, плевральный выпот.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень частые:* потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, воспаления и изъязвления слизистой оболочки полости рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после введения метотрексата), стоматит, диспепсия.

*Частые:* диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после введения).

*Нечастые:* желудочно-кишечные язвы и кровотечения.

*Редкие:* энтерит, мелена, гингивит, мальабсорбция.

*Очень редкие:* кровавая рвота, токсический мегаколон.

#### Изменения со стороны печени и желчевыводящей системы

*Очень частые:* повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина).

*Нечастые:* жировое перерождение печени, фиброз и цирроз печени (часто встречаются, несмотря на регулярный контроль функции и нормальные значения ферментов печени); снижение сывороточного альбумина.

*Редкие:* острый гепатит и гепатотоксичность.

*Очень редкие:* реактивация хронического гепатита, острый печеночный некроз, печеночная недостаточность.

Кроме того, был отмечен гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, и печеночная недостаточность (см. также комментарии, касающиеся биопсии печени в разделе «Меры предосторожности»).

#### Изменения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

*Частые:* эритема, экзантема, зуд.

*Нечастые:* крапивница, светочувствительность, повышение пигментации кожи, выпадение волос, нарушение заживления ран, увеличение числа ревматических узелков, опоясывающий лишай, болезненные поражения псориазическими бляшками (псориазические бляшки могут обостриться под действием ультрафиолетового излучения в ходе сопутствующей терапии метотрексатом (также см. «Меры предосторожности»)); тяжелые токсические реакции: васкулит, герпетическая сыпь на коже, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Редкие:* Усиление изменений пигмента ногтей, онихолизис, угревая сыпь, петехии, экхимозы, полиморфная эритема, эритематозные кожные высыпания.

*Очень редкие:* острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазия, гидраденит.

#### Нарушения со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани и костей

*Нечастые:* артралгия, миалгия, остеопороз.

*Редкие:* стрессовый перелом.

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Нечастые:* воспаление и изъязвление мочевого пузыря (возможно, с гематурией), дизурия.

*Редкие:* почечная недостаточность, олигурия, анурия, азотемия.

*Очень редкие:* протеинурия.

#### Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

*Нечастые:* воспаление и изъязвление влагалища.

*Редкие:* олигоспермия, менструальные нарушения.

*Очень редкие:* снижение либидо, импотенция, выделения из влагалища, бесплодие, гинекомастия.

#### Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Очень редкие:* лихорадка.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Симптомы передозировки после перорального приема влияют в основном на кроветворную и пищеварительную системы. Они включают лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, миелосупрессию, воспаления слизистой оболочки, стоматит, язвы слизистой ротовой полости, тошноту, рвоту, язвы и кровотечения в ЖКТ. В некоторых случаях признаки интоксикации отсутствовали.

Имеются сообщения о непреднамеренном ежедневном приеме недельной дозы (иногда со смертельным исходом).

Есть сообщения о смерти в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

#### ***Терапевтические меры в случае передозировки***

В качестве специфического антидота, способного нейтрализовать токсичные нежелательные реакции метотрексата, вводится кальция фолилат. В случае снижения количества лейкоцитов при низкой дозе метотрексата можно как антидот безотлагательно ввести, напр., 6-12 мг кальция фолината внутривенно или внутримышечно, а затем еще несколько раз (по крайней мере 4 раза) в той же дозе с 3-6-часовым интервалом. Лечение передозировки продолжают до тех пор, пока концентрация метотрексата в сыворотке не снизится до  $10^{-7}$  моль/л.

В случае сильной передозировки могут потребоваться гидратация и ощелачивание мочи во избежание осаждения метотрексата и (или) его метаболитов в почечных канальцах. Ни стандартный гемодиализ, ни перитонеальный диализ не приводят к улучшению элиминации метотрексата.

Эффективный клиренс метотрексата может быть достигнут путем экстренного прерывистого гемодиализа с использованием высокой скорости потока диализата.

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартрическими формами тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита, псориатическим артритом или псориазом применение фолиевой или фолиновой кислоты может уменьшить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, потерю волос и повышение активности печеночных ферментов) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).



Перед применением продуктов, содержащих фолиевую кислоту, рекомендуется контролировать уровни витамина В12, так как фолиевая кислота может скрывать дефицит витамина В12, существующий в первую очередь у взрослых пациентов старше 50 лет.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Фармакотерапевтическая группа: антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.  
Код АТХ: L01BA01.

### **Фармакодинамика**

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и принадлежит к классу цитотоксических препаратов, известных как антиметаболиты. Он действует путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы и таким образом подавляет синтез ДНК.

До сих пор не выяснено, связана ли эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и хронического полиартрита с противовоспалительным или иммуносупрессивным эффектом, и в какой мере развитию этих эффектов способствует вызываемое метотрексатом увеличение концентрации внеклеточного аденозина в воспаленном участке.

К действию метотрексата в основном чувствительны ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, фетальные клетки, эпителий кожи, слизистые оболочки. Клетки злокачественной опухоли обычно обладают большей пролиферативной активностью, чем клетки нормальной ткани, поэтому метотрексат может оказывать значительное влияние на их рост без нанесения необратимого ущерба нормальной ткани.

Разница в пролиферативной активности клеток является точкой приложения для метотрексата при тяжелом, генерализованном, устойчивом к терапии псориазе и псориатическом артрите.

### **Фармакокинетика**

После перорального применения метотрексат абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. При приеме низких доз ( $7,5 \text{ мг/м}^2 - 80 \text{ мг/м}^2$  ППТ) средняя биодоступность составляет около 70%, но возможны значительные меж- и внутрисубъектные вариации (25–100%). Пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 1–2 часов.

Примерно 50% метотрексата связывается с белками сыворотки.

После распределения в тканях тела находится в высоких концентрациях, особенно в печени, почках и селезенке, в форме полиглутаматов, которые могут частично сохраняться в тканях в течение недель или месяцев.

При приеме в малых дозах метотрексат переходит в спинномозговую жидкость в минимальных количествах, а при приеме в высоких дозах ( $300 \text{ мг/кг}$  массы тела) определяется в ней в концентрациях от 4 до 7 мкг/мл.

Средний конечный период полувыведения составляет 6–7 часов и значительно варьирует (3–17 часов). У пациентов с так называемой третьей камерой распределения (плевральными выпотами, асцитами) наблюдается удлинение периода полувыведения вплоть до четырех раз.

Приблизительно 10% введенного метотрексата метаболизируется в печени. Основным метаболитом является 7-гидроксиметотрексат. Метотрексат выводится главным образом в неизменной форме, в первую очередь путем почечной клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах. Приблизительно 5-20% метотрексата и 1-5% 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью. Имеет место выраженная энтерогепатическая рециркуляция. В случае почечной недостаточности выведение значительно замедлено. Данные о нарушении выведения при печеночной недостаточности отсутствуют. У крыс и обезьян метотрексат проникает через плацентарный барьер.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

По 50 таблеток в белых полипропиленовых флаконах.

По 1 флакону с прилагаемой инструкцией по применению в картонной коробке.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг. КГ, А-4866, Унтерах, Австрия.

*В производстве участвует:*

Хаупт Фарма Амарег АГ, Регенсбург, Германия

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

#### **ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Июль 2014 г.