

**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 10 мг метотрексата.

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

**ОПИСАНИЕ**

Продолговатые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета (допускаются вкрапления от желтого до красного цвета) с разделительной скошенной бороздкой с одной стороны.

Разделительная скошенная бороздка служит только для разделения таблетки с целью облегчения приема внутрь, но не для разделения на равные дозы.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты. Код АТХ: L01BA01.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Метотрексат является аналогом фолиевой кислоты и принадлежит к классу антиметаболитов. Он действует путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, влияя, таким образом, на синтез и репарацию ДНК, а также на деление клеток. К действию метотрексата в основном чувствительны ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, фетальные клетки, эпителий кожи, слизистые оболочки.

**Фармакокинетика**

После перорального применения абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 1–2 часов. Примерно 50% метотрексата связывается с белками сыворотки.

Метотрексат достигает максимальных концентраций в почках, желчном пузыре, селезенке, печени, коже, а также в толстом и тонком кишечнике.

При пероральном или парентеральном применении в терапевтических дозах метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Терапевтически

эффективные дозы в спинномозговой жидкости достигаются только после интратекального введения или при применении высоких доз препарата.

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) период полувыведения может увеличиваться вплоть до четырех раз.

Препарат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму с образованием полиглутаматов, которые могут опять превращаться в метотрексат под действием гидролаз. Полиглутаматы действуют как ингибиторы дигидрофолатредуктазы и тимидилатсинтазы. Малые количества полиглутаматов и метотрексата могут оставаться в тканях в течение длительного периода времени. После применения стандартных доз небольшое количество препарата метаболизируется до 7-гидроксиметотрексата, который при терапии высокими дозами может значительно накапливаться. Терминальный период полувыведения при применении низких доз метотрексата (30 мг/м<sup>2</sup> ППТ) — примерно 3–10 часов, при применении высоких доз — примерно 8–15 часов.

Выведение преимущественно через почки, а также посредством клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах и зависит от дозы и пути введения. Выведение с желчью — не более 10% дозы. Подвергается интенсивной печеночно-кишечной рециркуляции, с калом выводится максимум 10% дозы. При нарушении функции почек ожидается замедление выведения с возможностью развития серьезных побочных эффектов. Выявлена хорошая корреляция между клиренсом метотрексата и клиренсом эндогенного креатинина. Данные о нарушении выведения при печеночной недостаточности отсутствуют.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метотрексат-Эбеве в таблетках по 10 мг применяется у взрослых, подростков и детей от 3 лет:

для лечения ревматологических и дерматологических заболеваний

- активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- полиартритические 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;

при злокачественных опухолях и гемобластозах

Применяется у пациентов со злокачественными опухолями и гемобластозами во время полихимиотерапии, когда показан прием препарата внутрь.

## ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

***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 большим количеством жидкости (водой, но не молочными продуктами).

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 псориазического артрита необходимо проведение длительной терапии.

### Доза для взрослых пациентов с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза: 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.

Дозу можно разделить на три равные части и принять их с интервалами 12 часов один раз в неделю.

Максимальная доза составляет 20 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 или 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.

### Доза для детей и подростков с полиартритическими 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 ревматологические центры. Ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности не рекомендуется применение у детей младше 3 лет (см. также «Особые указания и меры предосторожности»).

#### Доза для взрослых пациентов с тяжелыми формами псориаза, псориатическим артритом

Рекомендуемая начальная доза: **7,5 мг один раз в неделю** внутрь. При необходимости доза может быть увеличена, но не должна превышать максимальную недельную дозу 30 мг.

Недельную дозу обычно делят на две–три равные части и принимают их последовательно с интервалами 12 часов. В остальные дни недели препарат не принимают. Напр., в понедельник прием утром и вечером, во вторник — утром, далее — перерыв до следующего понедельника.

Недельную дозу можно также принять за один раз натощак с последующим приемом пищи.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 2–6 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта поддерживающая доза метотрексата должна быть снижена до минимальной эффективной. 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.

#### **Злокачественные опухоли и гемобластозы**

Во время полихимиотерапии злокачественных опухолей и гемобластозов дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показания, принимая во внимание общее состояние и картину крови. Пероральная терапия метотрексатом проводится в низких дозах и в основном является дополнением к парентеральному введению.

**Пациенты с почечной недостаточностью.** Препарат принимать с осторожностью.

Доза должна быть скорректирована следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от стандартной дозы
>80	Полная доза
80	75
60	63
50	56

<50	Противопоказано
-----	-----------------

**Пациенты с печеночной недостаточностью.** У пациентов со значительными текущими или имевшими место ранее заболеваниями печени, особенно вызванными употреблением алкоголя, метотрексат следует применять с большой осторожностью или вообще отказаться от его применения. Препарат противопоказан, если уровень билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

**Пожилые пациенты.** 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 и может вызвать непредвиденную токсичность, в некоторых случаях может потребоваться снижение дозы метотрексата или его отмена (см. «Фармакокинетика» и «Особые указания и меры предосторожности»).

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к метотрексату или любому вспомогательному веществу препарата.
- Тяжелые острые или хронические инфекции (такие как туберкулез и ВИЧ).
- Стоматит, язвы желудочно-кишечного тракта.
- Заболевания печени, вызванные хроническим злоупотреблением алкоголя, или другие хронические заболевания печени.
- Печеночная недостаточность.
- Выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин).
- Нарушения со стороны кроветворной системы (напр., после лучевой терапии или химиотерапии), такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или тяжелая анемия.
- Иммунодефицит.
- Избыточное употребление алкоголя.
- Имеющиеся нарушения со стороны крови.
- Беременность и период кормления грудью.
- Сопутствующее прививание живыми вакцинами.

#### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

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

*Для неонкологических показаний*

Важно соблюдать схемы приема: один раз в неделю.

Пациентов с ревматическими и дерматологическими заболеваниями и медицинский персонал необходимо четко информировать о том, что препарат должен приниматься только **один раз в неделю**, а не каждый день. Неправильный прием метотрексата может привести к развитию тяжелых, в том числе смертельных, побочных эффектов.

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 должно 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 терапии метотрексатом (включая ранние признаки и симптомы токсичности), о специальных мерах предосторожности и необходимости немедленно проконсультироваться с врачом в случае развития симптомов передозировки, которая требует наблюдения на предмет симптомов интоксикации в дальнейшем (включая регулярное выполнение лабораторных тестов).

В связи с возможностью тяжелых токсических реакций (которые могут быть смертельными) метотрексат, особенно в средних и высоких дозах, следует применять только у пациентов с тяжелыми, рефрактерными к терапии и инвалидизирующими формами заболевания, которые не отвечают в достаточной степени на другие методы лечения.

Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут значительно усиливать токсичность, особенно с подавлением функции костного мозга.

Отмена метотрексата не всегда приводит к полному исчезновению побочных эффектов.

При лечении метотрексатом обязательно должна иметься возможность определения его сывороточных концентраций. У пациентов с патологическим скоплением жидкости в полостях тела (третья камера распределения), напр., при асците или плевральном выпоте, может проявляться непредвиденная токсичность. До начала терапии метотрексатом патологические скопления жидкости должны быть устранены путем пункции полостей, также необходимо контролировать сывороточные концентрации метотрексата (см. «Дозы и способ применения»).

При развитии язвенного стоматита или диареи, рвоты кровью, черного окрашивания стула или появлении крови в стуле применение метотрексата следует прекратить, поскольку в противном случае может развиться геморрагический энтерит и наступить смерть в результате перфорации кишечника.

Как и другие цитостатики, метотрексат может вызвать синдром лизиса опухоли у пациентов с быстро растущими опухолями. Сопутствующие поддерживающие и фармакологические меры могут предотвратить или облегчить данное осложнение. Следует учитывать снижение резервных возможностей костного мозга у пациентов, которые ранее получали лекарственные средства, обладающие кумулятивной миелотоксичностью, а также у пациентов после лучевой терапии на область костного мозга. У таких пациентов возможно повышение чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с более сильным угнетением кроветворной системы. При необходимости при длительной терапии метотрексатом следует выполнять биопсию костного мозга.

При применении метотрексата в сочетании с лучевой терапией повышен риск некроза мягких тканей и костей.

При терапии высокими дозами метотрексата наблюдался преходящий острый неврологический синдром, который, помимо других симптомов, может проявляться нарушениями поведения, фокальными сенсомоторными симптомами (включая

временную слепоту), патологическими рефлексамии. Точная причина этого явления не выяснена.

Случаи тяжелых неврологических побочных эффектов, варьирующих от головной боли до паралича, комы и инсультоподобных эпизодов, наблюдались главным образом у детей и подростков, получавших метотрексат в комбинации с цитарабином.

При совместном применении НПВС с метотрексатом (особенно в высоких дозах) следует соблюдать осторожность, поскольку наблюдались серьезные побочные эффекты, включая смерть, непредвиденно тяжелое угнетение функции костного мозга, апластическую анемию и токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта.

В период терапии метотрексатом рекомендуется не применять другие гепатотоксические (в т.ч. потенциально) препараты, а также отказаться от приема алкоголя.

Метотрексат может спровоцировать развитие острого гепатита, а также хронической потенциально летальной гепатотоксичности (фиброза и цирроза), которые, однако, обычно возникают только при длительной терапии. Часто наблюдаются резкие повышения печеночных ферментов; они обычно преходящие, бессимптомные и не всегда являются маркерами последующего развития заболеваний печени. Хроническая токсичность обычно возникала после длительного применения препарата (в общей сложности спустя 2 года или более) и после достижения суммарной кумулятивной дозы не менее 1,5 г. Гепатотоксичность зависит от суммарной кумулятивной дозы, усиливается при приеме алкоголя, наличии ожирения, сахарного диабета и у лиц пожилого возраста. Биопсия печени, выполняемая после длительного применения препарата, выявляла развитие фиброза и цирроза.

Метотрексат вызывал реактивацию инфекционного гепатита В и обострение течения инфекционного гепатита С, иногда с летальным исходом. В некоторых случаях реактивация инфекционного гепатита В происходила после прекращения приема метотрексата. У пациентов с инфекционным гепатитом В или С в анамнезе необходимо выполнять клинические лабораторные анализы для оценки уже имеющихся заболеваний печени. По результатам этих анализов для некоторых пациентов терапия метотрексатом может оказаться неприемлемой.

У пациентов, получавших многократную терапию высокими дозами метотрексата в сочетании с терапией прикрытия кальция фолинатом, наблюдалась хроническая лейкоэнцефалопатия, даже без предшествующего облучения головного мозга. Это также актуально и в отношении пациентов, принимающих метотрексат перорально. В случае острого лимфобластного лейкоза метотрексат может вызвать боль в левом эпигастрии (воспаление капсулы селезенки в связи с распадом лейкоэмических клеток).

У пациентов с нарушением функции легких следует соблюдать особую осторожность.

Легочные осложнения, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой раздражающий кашель, лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, одышка, гипоксемия и инфильтраты на рентгеновских снимках органов грудной клетки или неспецифическая пневмония, возникшая на фоне терапии

метотрексатом, могут являться признаками потенциально опасного поражения с возможным летальным исходом. При изучении биопсии легочной ткани отмечались различные нарушения (напр., интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или неказеозные гранулемы). При подозрении на наличие таких осложнений метотрексат немедленно отменяют и выполняют тщательное обследование, в частности для исключения наличия инфекции и опухоли. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, могут возникать в любое время терапии, не всегда являться полностью обратимыми и наблюдаться даже при терапии такими малыми дозами, как 7,5 мг в неделю.

Во время терапии метотрексатом могут возникать потенциально летальные оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*. При развитии у пациента симптоматики со стороны легких следует заподозрить возможность развития пневмоцистной пневмонии.

Наблюдались случаи тяжелых, иногда летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, развивавшихся через несколько дней после однократного или длительного применения метотрексата.

После вакцинации живыми вакцинами на фоне терапии цитостатиками возрастает риск развития инфекций. Имеются сообщения о развитии диссеминированной инфекции коровьей оспы после противооспенной вакцинации у пациентов, принимающих метотрексат. Цитостатики могут снижать образование антител после вакцинации против гриппа. Метотрексат способен нарушать ответ на вакцинацию и исказить результаты иммунологических анализов. Вакцинация во время терапии метотрексатом может быть неэффективна, поэтому нельзя применять живые вакцины.

Метотрексат следует применять с особой осторожностью у пациентов с активными инфекциями. Следует соблюдать осторожность при применении метотрексата у пациентов, подвергающихся воздействию таких возбудителей, как вирус ветряной оспы или вирус опоясывающего лишая.

На фоне терапии малыми дозами метотрексата сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом, которые в некоторых случаях разрешались самостоятельно после отмены метотрексата, не требуя применения цитостатиков. При развитии лимфомы сначала следует прекратить терапию метотрексатом, и только если лимфома не разрешится самостоятельно, начать соответствующую необходимую терапию.

Во время терапии метотрексатом и непосредственно после ее окончания наблюдалось нарушение фертильности за счет воздействия на сперматогенез и оогенез, олигоспермия, менструальные нарушения и аменорея. Препарат гено- и эмбриотоксичен, вызывает выкидыши и врожденные пороки развития. Перед назначением препарата необходимо убедиться в отсутствии беременности. С пациентами детородного возраста женского и мужского пола необходимо обсудить возможные риски воздействия на репродуктивную функцию. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и в течение не менее 6 месяцев после него рекомендуется избегать зачатия ребенка и применять надежные методы контрацепции. Поскольку лечение метотрексатом может приводить к тяжелым и, возможно, необратимым нарушениям сперматогенеза, до начала терапии мужчинам рекомендуется



обратиться за консультацией по поводу возможности консервации спермы (также см. «Беременность и кормление грудью»).

**Рекомендуемые обследования и меры безопасности (особенно при терапии высокими дозами)**

До начала или до возобновления терапии метотрексатом после периода без применения препарата необходимо выполнить: развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов, определение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), билирубина, сывороточного альбумина, анализ показателей функции почек (при необходимости с определением клиренса креатинина), серологическое исследование на вирусы гепатитов (А,В,С), при необходимости следует исключить туберкулез и сделать рентгенографию органов грудной клетки. При подозрении на наличие заболевания легких, а также при наличии исходных референтных показателей целесообразно исследовать функцию внешнего дыхания.

Необходимо регулярно контролировать сывороточные уровни метотрексата, особенно во время и после терапии высокими дозами метотрексата. Так можно значительно снизить токсичность и вероятную летальность на фоне терапии метотрексатом.

В частности, риск развития повышенных уровней метотрексата или замедленного снижения уровней данного препарата имеют пациенты с плевральным выпотом, асцитом, непроходимостью желудочно-кишечного тракта, предшествующей терапией цисплатином, дегидратацией, сниженным показателем рН мочи или нарушением функции почек. Такие пациенты должны находиться под тщательным контролем. У некоторых пациентов может наблюдаться замедленное выведение метотрексата даже при отсутствии вышеназванных состояний. Таких пациентов важно выявлять в течение первых 48 часов после начала терапии препаратом, поскольку в противном случае токсичность метотрексата может оказаться необратимой.

После терапии метотрексатом в дозах 100 мг/м<sup>2</sup> ППТ и более необходимо проводить терапию прикрытия с применением кальция фолината. Доза кальция фолината подбирается в зависимости от дозы метотрексата и длительности инфузии.

Терапию прикрытия с применением кальция фолината начинают в течение 42–48 часов после проведения терапии метотрексатом, уровни метотрексата контролируют как минимум через 24, 48 и 72 часа и, если требуется, далее с целью определить необходимую длительность терапии прикрытия кальцием фолинатом.

Во время терапии (еженедельно в первые две недели, затем один раз в две недели на протяжении месяца, затем в зависимости от числа лейкоцитов и стабильности состояния пациента, но не менее чем один раз в месяц в течение последующих шести месяцев, а затем не менее чем один раз в три месяца) необходимо выполнять: ежедневный осмотр полости рта и зева на предмет изменений слизистой, развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов (ежедневно или реже, но не менее одного раза в неделю), функциональные печеночные пробы, проверку функции почек и обследование дыхательной системы. При увеличении дозы показано увеличение

частоты контроля. Пожилых пациентов необходимо чаще обследовать на предмет ранних признаков токсичности.

Подавление гемопоэза. Перед началом комбинированной терапии, включающей высокие дозы метотрексата, число лейкоцитов и тромбоцитов должно превышать минимальные значения, указанные в соответствующих протоколах по терапии (лейкоциты от 1 000 до 1 500/мкл, тромбоциты от 50 000 до 100 000/мкл). Лейкопения и тромбоцитопения в большинстве случаев развиваются на 4–14-е сутки после применения метотрексата. В редких случаях развивается вторая фаза лейкопении на 12–21-е сутки после применения метотрексата. При лечении опухолевых заболеваний терапию метотрексатом следует продолжать только при условии, что предполагаемая польза превосходит возможный риск тяжелой миелосупрессии. Первыми признаками угрожающих жизни осложнений могут быть: лихорадка, боль в горле, изъязвления слизистой полости рта, гриппоподобные симптомы, сильное утомление, носовое кровотечение и кровоизлияния в кожу.

Метотрексат может подавлять кроветворение и таким образом вызывать анемию, апластическую анемию, панцитопению, лейкопению, нейтропению и (или) тромбоцитопению. Метотрексат следует применять с осторожностью, особенно у пациентов со злокачественными опухолями или нарушениями кроветворения в анамнезе. Подавление гемопоэза может произойти резко и при использовании явно безопасных доз. Любое серьезное уменьшение числа лейкоцитов или тромбоцитов указывает на необходимость немедленного прекращения применения препарата и назначения соответствующей поддерживающей терапии. Пациенты должны сообщать врачу обо всех симптомах и признаках, свидетельствующих о наличии инфекции. У пациентов, одновременно принимающих гематотоксические препараты (напр., лефлуномид), необходимо регулярно проверять картину крови и содержание тромбоцитов. При длительной терапии метотрексатом выполняются биопсии костного мозга. У пожилых пациентов на фоне длительной терапии наблюдалось развитие мегалобластной анемии.

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

Проверка уровня печеночных ферментов в сыворотке крови: преходящее повышение уровня трансаминаз вдвое или втрое выше верхней границы нормы отмечалось у 13–20% пациентов. Обычно это не требует изменения лечебной схемы. Тем не менее, стойкие патологические изменения уровней печеночных ферментов и (или) снижение уровня сывороточного альбумина могут указывать на тяжелую гепатотоксичность. В случае стойкого повышения уровня печеночных ферментов следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или прерывания терапии. У пациентов с длительно существующими нарушениями функции печени метотрексат следует отменить в любом случае. Определение уровня ферментов не позволяет достоверно прогнозировать развитие морфологически выявляемой гепатотоксичности, т.е., даже при нормальном уровне трансаминаз может отмечаться фиброз или реже

цирроз печени, которые выявляются только гистологически. Касательно случаев тяжелого псориаза см. информацию ниже в «Биопсия печени».

Функцию почек следует контролировать с помощью функциональных почечных проб и анализов мочи. Возможно ее ухудшение. На 2 и 3-е сутки терапии метотрексатом, особенно при применении высоких доз, рекомендуется проводить контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов с целью выявления нарушений выведения метотрексата на ранних этапах. Терапия метотрексатом может вызвать острую тяжелую почечную недостаточность с олигурией и (или) анурией и повышением уровня креатинина, что, вероятно, обусловлено преципитацией метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

При наличии признаков нарушения функции почек (напр., выраженных побочных эффектов при предшествующей терапии метотрексатом или непроходимости мочевыводящих путей) следует определять клиренс креатинина. Терапию высокими дозами метотрексата можно проводить только при нормальных значениях уровня креатинина. При снижении клиренса креатинина ожидается и снижение выведения метотрексата, что может привести к тяжелым побочным эффектам. При повышении уровня креатинина дозу препарата следует снизить; при уровне сывороточного креатинина  $> 2$  мг/дл терапию метотрексатом проводить нельзя. При пограничной функции почек (напр., в пожилом возрасте) мониторинг следует осуществлять чаще. Это особенно важно, если применяются другие препараты, способные повлиять на выведение метотрексата, оказать нефротоксическое действие (напр., нестероидные противовоспалительные препараты) или вызвать нарушение кроветворения.

При наличии факторов риска (таких как нарушение функции почек, в т.ч. легкое) совместное применение НПВС с метотрексатом не рекомендуется. Состояния, ведущие к дегидратации, такие как рвота, диарея или стоматит, могут усиливать токсичность метотрексата вследствие повышения его уровней. В таких случаях применение метотрексата следует приостановить до исчезновения симптомов.

В течение 48 часов после приема метотрексата важно проверять его концентрацию, поскольку ее повышение может привести к необратимой токсичности. Терапию метотрексатом в средневысоких и высоких дозах нельзя начинать, если pH мочи ниже 7,0. Ощелачивание мочи следует контролировать путем регулярной оценки показателя pH мочи в течение как минимум первых 24 часов после приема препарата (pH равен или более 6,8).

Оценка дыхательной системы. Пациентов необходимо контролировать на предмет появления симптомов нарушения функции легких и при необходимости проводить оценку функции внешнего дыхания. Легочные симптомы (особенно сухой непродуктивный кашель) или неспецифический пневмонит, возникающие на фоне терапии метотрексатом, могут указывать на потенциально опасное нарушение и требуют прекращения терапии с последующим тщательным обследованием. Несмотря на клиническую вариабельность, у пациентов с заболеванием легких, вызванным метотрексатом, обычно наблюдаются лихорадка, кашель, одышка и гипоксемия. Для исключения инфекции или опухоли следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки. Острый или хронический интерстициальный пневмонит, часто ассоциирующийся с эозинофилией крови и плевральным выпотом, может возникнуть в любое время терапии, о чем

сообщалось при применении низких доз препарата. Эти нарушения не всегда обратимы, при этом также наблюдались летальные случаи. Пациентов следует обследовать при каждом посещении и предупредить о риске развития пневмонии. Пациенты должны немедленно обратиться к врачу при развитии стойкого кашля или одышки.

При подозрении на болезнь легких необходимо назначить терапию кортикостероидами, а терапию метотрексатом более не возобновлять.

Особую осторожность необходимо соблюдать при наличии неактивных хронических инфекций (напр., опоясывающего лишая, туберкулеза, гепатита В или С) ввиду риска их активации.

Особенно строгое наблюдение требуется за состоянием пациентов после предшествующей интенсивной лучевой терапии, с ослабленным общим состоянием, а также пациентов подросткового и пожилого возраста.

В начале терапии, при изменении дозы препарата или в периоды высокого риска повышения уровней метотрексата (напр., при дегидратации, нарушении функции почек, дополнительном применении или увеличении дозы сопутствующих препаратов, таких как НПВС) могут потребоваться более частые обследования.

#### Биопсия печени

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

При длительном лечении наиболее тяжелых форм чешуйчатого псориаза, включая псориаз артрита, необходимо выполнять биопсию печени ввиду гепатотоксического потенциала метотрексата, и также ввиду того, что зачастую фиброз и цирроз печени могут развиваться без патологических отклонений функциональных печеночных проб.

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 (т.е., с меньшей степенью значимости) — пациенты с сахарным диабетом, ожирением, применением гепатотоксических препаратов и других гепатотоксических химических средств в анамнезе, а также пациентам, проходящим длительную терапию метотрексатом и получившим его кумулятивную дозу 1,5 г или более.

Поскольку небольшой процент пациентов прекращает терапию по различным причинам спустя 2–4 месяца, проведение первой биопсии можно отложить до окончания этой начальной фазы. Ее необходимо провести, если есть основания полагать, что предстоит более долгосрочная терапия. Повторные биопсии печени рекомендуются после достижения суммарной дозы 1,0–1,5 г.

У пациентов без факторов риска до момента достижения кумулятивной дозы 1,0–1,5 г, а также у пожилых пациентов, пациентов с острым заболеванием, пациентов с противопоказаниями к биопсии печени (напр., нестабильность сердечной деятельности, нарушения свертываемости крови), пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни нет необходимости в биопсии печени.

Если результаты биопсии печени выявляют лишь минимальные изменения (I, II или IIIa степень по Roenigk), терапию метотрексатом можно продолжить при условии надлежащего контроля состояния пациента. Метотрексат следует отменить у пациентов со стойкими патологическими результатами функциональных печеночных проб, при отказе от проведения биопсии печени или при выявлении умеренных и тяжелых изменений (IIIb и IV степень по Roenigk). При выявлении среднетяжелого фиброза или цирроза метотрексат следует отменить; при выявлении легкого фиброза рекомендуется проведение повторной биопсии через 6 месяцев. Относительно часто до начала терапии наблюдаются менее тяжелые изменения, такие как жировые изменения ткани или минимальные признаки воспаления в системе воротной вены. Несмотря на то, что эти незначительные изменения обычно не являются противопоказанием для назначения или поводом для отмены метотрексата, препарат следует применять с осторожностью.

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 или значительно уменьшить употребление алкоголя.

У пациентов, получающих одновременно терапию другими гепатотоксическими (напр., лефлуномидом) и гематотоксическими препаратами, следует проводить более тщательный мониторинг печеночных ферментов.

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

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

Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (местная воспалительная реакция в ранее облученной области). 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.

Применение у детей. Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата для лечения детей. Лечение следует проводить в соответствии с протоколами терапии, разработанными специально для педиатрии. Вследствие недостаточного количества данных по эффективности и безопасности применение у детей до 3 лет не рекомендуется.

Применение у пожилых пациентов. Особая осторожность также требуется при лечении пациентов старшего возраста. Пациентов следует часто обследовать на предмет ранних признаков токсичности. Клиническая фармакология метотрексата у пациентов старшего возраста полностью не изучена. Дозу метотрексата следует корректировать в соответствии с функцией печени и почек, которые в пожилом возрасте обычно нарушаются. Для пациентов старше 55 лет были разработаны частично модифицированные протоколы терапии, напр., для лечения ОЛЛ.

Данный препарат содержит лактозу (314,40 мг лактозы моногидрата /таблетка). Пациентам с такой редко встречающейся наследственной патологией, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать данный препарат. Следует соблюдать общие меры безопасности, предусмотренные при обращении с цитостатиками. Неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

При применении высоких доз метотрексата в комбинации с потенциально нефротоксичными химиотерапевтическими препаратами (напр., цисплатином) может наблюдаться усиление нефротоксичности.

L-аспарагиназа при совместном применении действует как антагонист метотрексата.

Терапия НПВС и салициловой кислотой на фоне лечения низкими дозами метотрексата должна проводиться с осторожностью, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Необходим анализ крови и контроль функции 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.

Регулярное употребление алкоголя или применение гепатотоксичных препаратов может увеличить вероятность гепатотоксических побочных эффектов метотрексата. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, которые дополнительно принимают потенциально гепатотоксичные препараты (напр., лефлуномид, азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды). Рекомендуется ограничить употребление алкоголя.

Применение гепатотоксичных препаратов (напр., метамизола) увеличивает вероятность серьезных побочных гепатотоксических эффектов метотрексата.

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

Следующие препараты могут вызвать повышение токсичности метотрексата в результате его вытеснения из связей с белками плазмы крови: производные амидопирин, пара-аминобензойная кислота, барбитураты, доксорубин, пероральные контрацептивы, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, тетрациклины и транквилизаторы. Эти лекарственные средства увеличивают биодоступность метотрексата (косвенное увеличение дозы) и могут повышать его токсичность. Необходим тщательный контроль.

Следующие лекарственные средства могут вызывать уменьшение почечной канальцевой секреции и следовательно повышать токсичность метотрексата, особенно в низком диапазоне доз: пара-аминогиппуровая кислота, НПВС, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, другие слабые органические кислоты, ципрофлоксацин. Необходим тщательный контроль.

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.

Ципрофлоксацин уменьшает почечную канальцевую секрецию; при применении метотрексата с данным лекарственным средством должен осуществляться тщательный контроль.

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

У пациентов с острым лимфобластным лейкозом в ходе индукционной терапии, включавшей помимо преднизона, винкристина и 6-меркаптопурина высокие дозы метотрексата под прикрытием кальция фолината, наблюдалось снижение плазменных уровней фенитоина.

При применении пириметамина или котримоксазола с метотрексатом может развиваться панцитопения, вероятно, вследствие аддитивного угнетения дигидрофолат-редуктазы этими веществами в сочетании с метотрексатом.

В случае терапии (также предшествующей) лекарственными средствами, способными вызывать побочные эффекты со стороны костного мозга (напр., производными амидопирина, хлорамфениколом, фенитоином, пириметамином, сульфаниламидами, триметопримом/сульфаметоксазолом, цитостатиками), возможно развитие выраженных нарушений гемопоэза под действием метотрексата.

Совместное применение лекарственных средств, способных вызывать дефицит фолиевой кислоты и (или) снижать канальцевую секрецию (таких как сульфаниламиды, триметоприм/сульфаметоксазол), в редких случаях может приводить к повышенной токсичности (миелосупрессии) метотрексата. В связи с этим требуется соблюдать особую осторожность при уже имеющемся дефиците фолиевой кислоты, поскольку ее дефицит может усилить токсичность метотрексата.

С другой стороны, одновременное применение препаратов, содержащих фолиевую кислоту, или витаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту или ее производные, может снижать эффективность метотрексата (напр., при избыточной терапии прикрытия).

При одновременном проведении терапии метотрексатом и противоревматическими действующими веществами (напр., соединениями золота, пеницилламином, гидроксихлорохином, сульфасалазином, азатиоприном, циклоспорином) усиление токсических эффектов метотрексата как правило не ожидается.

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

Одновременное применение ингибиторов протонной помпы (омепразола, пантопразола, лансопразола) может привести к замедлению или подавлению

почечной элиминации метотрексата, а значит, к повышению плазменных уровней метотрексата с появлением клинической симптоматики его токсичности. Имеется сообщение об одновременном применении пантопразола, которое привело к подавлению почечной элиминации метаболита 7-гидроксиметотрексата и развитию миалгии и озноба. Также следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек.

При применении метотрексата одновременно с ретиноидами, напр., этретинатом, необходимо тщательное наблюдение на предмет возможного усиления гепатотоксичности.

Совместное применение метотрексата и цитарабина может повышать риск тяжелых неврологических побочных эффектов, таких как головная боль, паралич, кома и инсультподобные эпизоды.

Совместное применение метотрексата и теофиллина может снижать клиренс теофиллина. Уровни теофиллина в плазме следует регулярно контролировать.

Во время терапии метотрексатом следует избегать чрезмерного потребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, содержащих кофеин напитков, черного чая), поскольку эффективность метотрексата в этих условиях может снижаться.

Комбинация метотрексата и лефлуномида может увеличить риск панцитопении.

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

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 непечечное выведение метотрексата.

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

Сочетанное применение меркаптопурина и метотрексата может приводить к повышению биодоступности меркаптопурина, может потребоваться коррекция дозы.

У пациентов с опоясывающим лишаем или постгерпетической невралгией, принимающих метотрексат совместно с кортикостероидами, в отдельных случаях опоясывающий лишай становился диссеминированным.

Метотрексат может усиливать эффекты кумариновых оральных антикоагулянтов (аценокумарола, варфарина) (удлинение протромбинового времени за счет уменьшения расщепления кумариновых производных).

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

Препарат по неонкологическим показаниям противопоказан при беременности. В исследованиях на животных было показано, что метотрексат обладает репродуктивной токсичностью, особенно в первом триместре беременности. Метотрексат тератогенен для человека. Он был причиной самопроизвольных выкидышей и (или) развития врожденных дефектов. Воздействие на беременных



женщин может приводить к увеличению частоты пороков развития (черепа, сердечно-сосудистой системы и конечностей). По этой причине метотрексат не следует использовать для противоопухолевой терапии во время беременности, если в этом нет явной необходимости. В случаях прекращения терапии метотрексатом до зачатия патология беременности не отмечалась.

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. Если в течение этого времени наступает беременность или лечение беременной женщины является абсолютно необходимым, требуется проконсультироваться с врачом относительно риска вредного воздействия на ребенка, а лечение следует начинать, если польза превышает риск для плода.

Следует учитывать, что оптимальное время, которое должно пройти от окончания терапии метотрексатом одного из партнеров до наступления беременности, точно не установлено. Опубликованные в литературе рекомендации касательно данного периода варьируют от 3 месяцев до 1 года.

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может вызывать токсичность у грудных детей, во время лечения кормление грудью противопоказано. Если возникает необходимость в применении препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью должно быть прекращено до начала терапии.

Метотрексат нарушает 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 (также см. «Особые указания и меры предосторожности»).

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

Оказывает незначительное или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поскольку во время применения метотрексата могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, такие как утомляемость и вестибулярное головокружение, в единичных случаях может нарушаться способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. В еще большей степени это относится к сочетанию применения препарата с употреблением алкоголя.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Частота и тяжесть побочных эффектов зависят от дозы, способа применения и частоты приема препарата. Однако, поскольку тяжелые побочные эффекты могут развиваться даже при низкой дозе и в любой момент терапии, необходим регулярный и частый контроль со стороны врача.

Большинство побочных эффектов носят обратимый характер, если они будут вовремя выявлены. Если такие побочные эффекты возникают, следует уменьшить дозу или прервать лечение, а также принять соответствующие контрмеры.

Возобновлять терапию метотрексатом следует с осторожностью, тщательно оценив целесообразность лечения и проявляя повышенную настороженность в отношении возможного повторения явлений токсичности. Несмотря на это, некоторые перечисленные ниже серьезные побочные эффекты могут в очень редких случаях приводить к внезапной смерти.

Миелосупрессия и воспаление слизистых оболочек, как правило, являются дозоограничивающими токсическими эффектами. Их тяжесть зависит от дозы, способа и продолжительности применения метотрексата. Воспаление слизистых оболочек развивается приблизительно спустя 3–7 дней после применения метотрексата, а лейкопения и тромбоцитопения — спустя 4–14 дней после применения метотрексата. Данные побочные эффекты обычно исчезают в течение 14 дней у пациентов с ненарушенными механизмами выведения.

Чаще всего сообщали о следующих побочных эффектах: тромбоцитопения, лейкопения, стоматит, боль в животе, анорексия, тошнота и рвота (особенно в течение первых 24–48 часов после применения метотрексата), снижение клиренса креатинина, а также повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и билирубина.

Частота побочных эффектов определяется согласно требованиям MedDRA следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$ ;  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ;  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ;  $<1/1000$ ), очень редкие ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных).

#### Инфекционные и паразитарные заболевания

*Частые:* опоясывающий герпес. *Нечастые:* оппортунистические инфекции (в некоторых случаях могут иметь летальный исход), включая пневмонию. *Редкие:* сепсис. *Очень редкие:* нокардиоз, гистоплазмоз, криптококковый микоз, герпетический гепатит, диссеминированный простой герпес, сепсис с летальным исходом, инфекции, вызванные вирусом цитомегалии (в том числе пневмония). *Частота неизвестна:* реактивация инфекционного гепатита В, обострение инфекционного гепатита С.

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

*Нечастые:* злокачественные лимфомы.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Очень частые:* тромбоцитопения, лейкопения. *Частые:* анемия вплоть до панцитопении, миелосупрессия вплоть до агранулоцитоза. *Нечастые:* 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.

#### Нарушения со стороны иммунной системы

*Нечастые:* аллергические реакции, анафилактический шок, аллергический васкулит (тяжелый симптом токсичности), повышенная температура тела,

иммуносупрессия, озноб. *Очень редкие:* гипогаммаглобулинемия.

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Нечастые:* сахарный диабет.

#### Нарушения психики

*Нечастые:* депрессия. *Редкие:* изменения настроения, временные нарушения восприятия. *Очень редкие:* бессонница.

#### Нарушения со стороны нервной системы

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

*Нечастые:* гемипарез, вестибулярное головокружение, спутанность сознания, судорожные приступы. *Редкие:* парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, лейкоэнцефалопатия. *Очень редкие:* необычные ощущения в области головы, боль, мышечная астения, боль или парестезии конечностей, изменение вкусовых ощущений (металлический привкус во рту), острый асептический менингит с менингизмом (параличом, рвотой).

#### Нарушения со стороны органа зрения

*Редкие:* нарушения со стороны зрения (затуманенное, нечеткое зрение), тяжелые нарушения зрения неизвестного происхождения. *Очень редкие:* периорбитальный отек, блефарит, слезотечение и светобоязнь, конъюнктивит, преходящая слепота, потеря зрения, ретинопатия.

#### Нарушения со стороны сердца

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

#### Нарушения со стороны сосудов

*Нечастые:* васкулит (как тяжелый симптом токсичности). *Редкие:* тромбоэмболии (в том числе артериальный и церебральный тромбоз, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз вен сетчатки, тромбоэмболия легочных артерий).

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки 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 грудной клетке, лихорадка. При подозрении на такие осложнения лечение метотрексатом должно быть немедленно прекращено и предприняты меры по исключению инфекции (в т. ч. пневмонии). *Нечастые:* фиброз легких, плевральный выпот. *Редкие:* фарингит, апноэ, реакции по типу бронхиальной астмы в виде кашля, одышки, патологических результатов при оценке функции внешнего дыхания. *Очень редкие:* пневмоцистная пневмония и другие легочные инфекции, хроническое интерстициальное обструктивное заболевание легких.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень частые:* стоматит, 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), диспепсия. *Частые:* диарея (особенно в течение первых 24–48 часов после введения). *Нечастые:* желудочно-кишечные язвы и кровотечения, панкреатит, анорексия. *Редкие:*

энтерит, мелена, гингивит, мальабсорбция. *Очень редкие*: кровавая рвота, токсический мегаколон. *Нечастые*: неинфекционный перитонит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Очень частые*: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина). *Нечастые*: жировое перерождение печени, хронический 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, острая дегенерация печени, печеночная недостаточность. Кроме того, был отмечен гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, и печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Частые*: эритема, экзантема, зуд. *Нечастые*: алопеция, крапивница, светочувствительность, повышение пигментации кожи, нарушение заживления ран, увеличение числа ревматических узелков, болезненные поражения псориазическими бляшками (псориазические очаги могут обостриться под действием ультрафиолетового излучения в ходе сопутствующей терапии метотрексатом); тяжелые токсические реакции: васкулит, герпетиформная сыпь на коже, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). *Редкие*: усиление изменений пигмента ногтей, онихолизис, угревая сыпь, изъязвление кожи, петехии, экхимозы, полиморфная эритема, нодулез, эритематозные кожные высыпания. *Очень редкие*: острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазия, гидраденит.

В результате ультрафиолетового облучения на фоне сопутствующей терапии метотрексатом могут обостряться очаги псориазического поражения. Во время применения метотрексата могут снова появиться дерматит и солнечные ожоги, вызванные облучением (так называемая местная воспалительная реакция в ранее облученной области).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

*Нечастые*: артралгия, миалгия, остеопороз. *Редкие*: стрессовый перелом.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Очень частые*: сниженный клиренс креатинина. *Нечастые*: тяжелая нефропатия, тяжелая почечная недостаточность, нарушения опорожнения мочевого пузыря, воспаление и изъязвление мочевого пузыря (возможно, с гематурией), дизурия, олигурия, анурия. *Редкие*: гиперурикемия, повышенное содержание мочевины и креатинина в сыворотке, азотемия. *Очень редкие*: гематурия, протеинурия.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния

*Нечастые*: отклонения в развитии плода. *Редкие*: выкидыш. *Очень редкие*: смерть плода.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

*Нечастые*: воспаление и изъязвление влагалища. *Редкие*: олигоспермия, менструальные нарушения. *Очень редкие*: нарушение овогенеза/сперматогенеза, потеря либидо, импотенция, выделения из влагалища, нарушения менструального цикла, бесплодие, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Очень редкие*: лихорадка, внезапная смерть.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

При пероральной передозировке недельная доза препарата ошибочно принималась как ежедневная суточная (в виде разовой дозы или в несколько приемов), иногда со смертельным исходом; в этих случаях также сообщали о сепсисе, септическом шоке, тяжелой почечной недостаточности и апластической анемии).

Симптомы после пероральной или внутривенной передозировки включают лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, миелосупрессию, воспаление слизистой оболочки (мукозит), стоматит, язвы слизистой ротовой полости, тошноту, рвоту, язвы и кровотечения в ЖКТ. В некоторых случаях признаки интоксикации отсутствовали.

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

Для профилактики нежелательных эффектов лечение метотрексатом в дозах от 100 мг/м<sup>2</sup> ППТ должно сопровождаться введением кальция фолината. Для определения дозы и длительности применения кальция фолината в качестве антидота см. специальную профессиональную литературу.

Для купирования симптомов интоксикации, возникшей при терапии низкими дозами метотрексата (разовая доза <100 мг/м<sup>2</sup> ППТ) и вызванной недостатком тетрагидрофолиевой кислоты, или в случае снижения числа лейкоцитов на фоне применения низких доз метотрексата: безотлагательно ввести 6–12 мг кальция фолината внутривенно или внутримышечно, а затем еще несколько раз (по крайней мере четыре раза) ту же дозу с 3–6-часовым интервалом. Лечение передозировки продолжают до тех пор, пока концентрация метотрексата в сыворотке не снизится до 10<sup>-7</sup> моль/л.

Относительно интенсификации антидотного эффекта кальция фолината при замедленном выведении метотрексата во время терапии средними и высокими дозами метотрексата см. специальную профессиональную литературу.

Эффективность кальция фолината снижается с увеличением интервала между применением метотрексата и кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и длительности введения кальция фолината необходимо отслеживать уровень метотрексата в сыворотке.

В случае сильной передозировки могут потребоваться гидратация и ощелачивание мочи во избежание осаждения метотрексата и (или) его метаболитов в почечных канальцах.

Если интоксикация вызвана значительно замедленным выведением (уровни метотрексата в сыворотке!), как напр., в результате острой почечной недостаточности, можно рассмотреть проведение гемодиализа и (или) гемоперфузии. Ни стандартный гемодиализ, ни перитонеальный диализ не приводили 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, полиартритическими 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).

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 пациентов старше 50 лет.

#### **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, Мондзиштрассе 11, А-4866, Унтерах, Австрия.

В производстве участвует: Хаупт Фарма Амарег АГ, Регенсбург, Германия.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается по рецепту.

#### **Пересмотр текста**

Январь 2016 г.