

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат-Эбеве, 2,5 мг, таблетки.

Метотрексат-Эбеве, 5 мг, таблетки.

Метотрексат-Эбеве, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

Метотрексат-Эбеве, 2,5 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг метотрексата.

Метотрексат-Эбеве, 5 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 5 мг метотрексата.

Метотрексат-Эбеве, 10 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 10 мг метотрексата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Метотрексат-Эбеве, 2,5 мг, таблетки.

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

Метотрексат-Эбеве, 5 мг, таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета (допускаются вкрапления от желтого до красного цвета) с разделительной риской с одной стороны.

Метотрексат-Эбеве, 10 мг, таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Метотрексат-Эбеве показан к применению у взрослых и детей старше 3 лет для лечения следующих заболеваний:

- острый лимфобластный лейкоз (поддерживающая терапия);
- неходжкинские лимфомы;
- трофобластические опухоли;
- грибovidный микоз (далеко зашедшие стадии);
- ювенильный артрит в форме полиартрита, при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Препарат Метотрексат-Эбеве показан к применению у взрослых для лечения следующих заболеваний:

- ревматоидный артрит;
- тяжелые формы псориаза, при отсутствии ответа на другие виды терапии, включая фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Метотрексат-Эбеве должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым с его свойствами и особенностями действия.

Важное предупреждение относительно дозирования таблеток препарата Метотрексат-Эбеве (метотрексат)

Препарат Метотрексат-Эбеве для терапии ревматоидного артрита, ювенильного артрита и псориаза должен приниматься только по схеме один раз в неделю!

Метотрексат для лечения онкологических заболеваний необходимо дозировать осторожно и в некоторых случаях в зависимости от площади поверхности тела.

Неправильное дозирование препарата Метотрексат-Эбеве может привести к развитию серьезных нежелательных реакций, включая смерть.

Пожалуйста, очень внимательно прочтите этот раздел общей характеристики лекарственного препарата.

Режим дозирования

Дозы и сроки лечения устанавливают индивидуально.

Препарат Метотрексат-Эбеве в таблетках применяется при использовании низких доз в виде монотерапии или в сочетании с другими цитотоксическими средствами, гормональной терапией, лучевой терапией и оперативным вмешательством, для лечения широкого спектра неопластических заболеваний, поэтому дозы и схемы лечения могут значительно варьировать. Высокие дозы метотрексата (более 30 мг/м² площади поверхности тела (ППТ)) обычно вводят путем внутривенных инфузий продолжительностью не более 24 ч.

Поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза

Поддерживающая терапия в дозе 15 мг/м² ППТ 2 раза в неделю. Для поддерживающей терапии также может быть использована доза 2,5 мг/кг каждые 14 дней в составе комбинированной терапии.

Неходжкинские лимфомы (в составе комплексной терапии)

- по 15–20 мг/м² ППТ за 1 прием 2 раза в неделю;
- по 7,5 мг/м² ППТ ежедневно в течение 5 дней.

Лечение проводится в несколько курсов с интервалом 7–10 дней.

Рекомендуемая доза препарата Метотрексат-Эбеве при лечении лимфомы Беркитта (этапы I и II) составляет от 10 до 25 мг/сут внутрь в течение от 4 до 8 дней. Лечение может состоять из нескольких курсов, разделенных периодами перерыва от 7 до 10 дней. В III стадии лимфомы Беркитта препарат Метотрексат-Эбеве обычно применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Рекомендуемая доза для лечения лимфосаркомы стадии III от 0,625 до 2,5 мг/кг/сут в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Трофобластические опухоли

- 15–30 мг внутрь, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз;
- по 50 мг 1 раз в 5 дней с интервалом не менее 1 месяца. На курс лечения требуется 300–400 мг.

Эффективность терапии обычно оценивается измерением концентрации хорионического гонадотропина в моче каждые 24 ч.

Грибовидный микоз (кожная T-клеточная лимфома)

По 5–50 мг один раз в неделю. Снижение дозы и прекращение терапии производят согласно гематологическим показателям и клиническому состоянию пациента.

Ревматоидный артрит

Начальная доза обычно составляет 7,5 мг один раз в неделю, которая принимается одномоментно. Терапевтический эффект достигается в течение 6 недель, при этом улучшение состояния пациента наступает после дополнительных 12 недель применения препарата или более. При отсутствии ответа на терапию после 6–8 недель и отсутствии токсических симптомов дозу препарата можно постепенно увеличивать на 2,5 мг в неделю. Обычно оптимальная доза составляет от 7,5 до 15 мг, при этом доза не должна превышать 20 мг в неделю.

При отсутствии ответа на терапию после 8 недель применения препарата в максимальной дозе, метотрексат следует отменить. При достижении ответа на терапию поддерживающую дозу необходимо снизить до наименьшей возможной. Оптимальная продолжительность терапии в настоящее время не известна, но предварительные данные показывают, что полученный эффект сохраняется в течение 2-х лет при продолжении применения препарата в поддерживающей дозе. После прекращения терапии симптомы могут возобновиться в течение 3–6 недель.

Псориаз

Терапия метотрексатом проводится в дозах от 7,5 до 25 мг один раз в неделю или в качестве альтернативы, запланированную недельную дозу можно разделить на 3 приема с интервалом в 12 ч. Дозу обычно увеличивают постепенно, при достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с выраженным нарушением функции почек необходима коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин дозу снижают на 50 %, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин метотрексат применять не следует).

Пациенты с нарушением функции печени

При наличии у пациентов выраженных нарушений функции печени Метотрексат-Эбеве применяют с осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам (старше 65 лет) может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек.

Дети

Рекомендованная доза у детей и подростков с ювенильным хроническим артритом в форме полиартрита составляет 10–15 мг/м² ППТ в неделю. В рефрактерных к терапии случаях недельная доза препарата может быть увеличена до 20 мг/м² ППТ в неделю. Однако при увеличении дозы показано также увеличение частоты мониторинга состояния пациента.

Пациентов с ювенильным хроническим артритом всегда необходимо направлять в отделение ревматологии, специализирующееся на терапии детей/подростков.

Безопасность и эффективность препарата Метотрексат-Эбеве у детей в возрасте от 0 до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют.

По показаниям ревматоидный артрит и псориаз препарат Метотрексат-Эбеве у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Внутрь, за 1 ч перед или через 1,5–2 ч после приема пищи, не разжевывая.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Препарат Метотрексат-Эбеве является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метотрексату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- тяжелое нарушение функции печени (билирубин в сыворотке крови более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л));
- нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);

- тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;
- чрезмерное употребление этанола;
- синдром иммунодефицита;
- сопутствующая вакцинация живыми вакцинами;
- изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Токсичность

Принимая во внимание возможность развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах предосторожности. Отмена метотрексата не всегда приводит к полному разрешению нежелательных реакций.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью своевременного выявления признаков возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. При применении препарата по неонкологическим показаниям следует обратить особое внимание пациента на то, что препарат принимается не ежедневно, а один раз в неделю.

Из-за возможности развития серьезных (и потенциально летальных) токсических реакций метотрексат следует применять только у пациентов с тяжелой персистирующей и ведущей к инвалидизации формой псориаза, не поддающейся лечению другими методами.

За пациентами, получающими лечение метотрексатом, следует проводить тщательное наблюдение с тем, чтобы можно было выявлять и оценивать признаки возможных токсических эффектов или нежелательных реакций с минимальной задержкой.

Обследования до и во время лечения препаратом Метотрексат-Эбеве

Перед началом лечения препаратом Метотрексат-Эбеве или при возобновлении терапии после перерыва необходимо проводить клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, оценивать активность «печеночных» трансаминаз, концентрацию билирубина, альбумина плазмы крови, концентрацию мочевого

кислоты в плазме крови, функцию почек (азот мочевины, клиренс креатинина и/или креатинин плазмы крови), а также рентгенографическое исследование органов грудной клетки. При наличии клинических показаний назначают исследования с целью исключения туберкулеза и вирусных гепатитов.

Назначение высоких доз метотрексата возможно только в случае нормальной концентрации креатинина в плазме крови. Если отмечается повышение концентрации креатинина, доза препарата должна быть снижена, при повышении концентрации креатинина более чем на 2 мг/дл применять препарат не следует.

Перед комбинированной терапией, включающей лечение метотрексатом в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должно быть выше минимальных значений, указанных в протоколе лечения (количество лейкоцитов от 1000 до 1500/мкл, количество тромбоцитов от 50000 до 100000/мкл).

Самый низкий уровень циркулирующих лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов обычно отмечается в период от 5 до 13 дней после в/в применения метотрексата (с периодом восстановления от 14 до 28 дней). Количество лейкоцитов и нейтрофилов может иногда снижаться два раза: первый раз через 4–7 дней, а второй раз минимальные значения отмечаются через 12–21 дней с последующим восстановлением.

У пожилых пациентов описано развитие мегалобластной анемии на фоне продолжительной терапии метотрексатом.

Следует учитывать истощение костномозгового резерва после лечения препаратами с кумулятивной миелотоксичностью, а также лучевым воздействием в том числе и костного мозга. Это может привести к повышению чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением системы кроветворения.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем, при повышении доз целесообразно увеличивать частоту обследований) проводят следующие исследования:

1. *Обследование ротовой полости и глотки* для выявления изменений слизистых оболочек.
 2. *Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.*
- Даже при применении в обычных терапевтических дозах метотрексат может внезапно вызвать угнетение кроветворения. Во время лечения метотрексатом следует постоянно (с

частотой от ежедневной до одного раза в неделю) контролировать показатели общего анализа крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов лечение препаратом Метотрексат-Эбеве немедленно прекращают и назначают симптоматическую поддерживающую терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции. При сопутствующей или ранее проводившейся терапии гематотоксичными препаратами (например, лефлуномидом), лучевой терапии необходимо внимательно следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости целесообразно выполнение биопсии костного мозга.

3. *Функциональные печеночные пробы.* На фоне продолжительного применения метотрексата возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (фиброз и цирроз печени). Особое внимание необходимо уделять выявлению признаков повреждения печени. Лечение препаратом Метотрексат-Эбеве не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени. На фоне терапии препаратом у 13–20 % пациентов наблюдается 2–3 кратное транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего, бессимптомное. Как правило, это не является поводом для изменения схемы лечения, обычно показатели нормализуются в течение двух недель, после чего лечение по решению врача может быть возобновлено. Однако, в случае выявления стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз необходимо снижение дозы или отмена лечения препаратом Метотрексат-Эбеве. Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве оказывает токсическое действие на печень, в период лечения препаратом не следует без явной необходимости применять другие гепатотоксичные препараты. Также следует избегать или сильно снизить потребление этанола. Особенно внимательно контролировать активность «печеночных» ферментов следует у пациентов, получающих сопутствующую терапию другими гепатотоксичными и гематотоксичными препаратами (в частности, лефлуномидом).

В случае продолжительного лечения, особенно тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, вследствие возможного гепатотоксического действия

метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут развиваться на фоне нормальных печеночных проб, биопсия печени необходима в следующих случаях:

- 1) У пациентов без факторов риска до достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0–1,5 г биопсия печени не показана.
- 2) На фоне присутствия таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, персистирующее повышение активности «печеночных» трансаминаз, хронический вирусный гепатит, семейный анамнез заболевания печени, а также для пациентов с менее значимыми факторами риска, такими как сахарный диабет, ожирение, анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств/химических веществ, биопсия печени должна быть выполнена через 2–4 месяца после начала лечения. После достижения суммарной кумулятивной дозы в 1,0–1,5 г рекомендуется повторная биопсия печени.

Биопсия печени не показана у пожилых пациентов; у пациентов с активными острыми заболеваниями (например, дыхательной системы); у пациентов с наличием противопоказаний к биопсии печени (например, нестабильная гемодинамика, изменение параметров коагулограммы); у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

Если при биопсии печени выявляются только изменения небольшой выраженности (степень I, II или IIIa по шкале Roenigk) возможно продолжение терапии метотрексатом, при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента. Препарат должен быть отменен в случае выявления умеренных или выраженных изменений (IIIb и IV степень по шкале Roenigk), или в случае отказа от биопсии печени пациента, у которого наблюдается персистирующее повышение активности «печеночных» трансаминаз. В случае выявления умеренного фиброза или цирроза печени метотрексат должен быть отменен, в случае фиброза минимальной выраженности рекомендуется повторная биопсия печени через 6 месяцев. Такие изменения как жировая дистрофия печени или слабо выраженное воспаление портальных вен являются достаточно частой находкой при биопсии печени у пациентов, получающих метотрексат. Хотя выявление таких изменений, как правило, не является поводом для принятия решения о нецелесообразности или отмены терапии метотрексатом, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

4. *Функциональные почечные пробы и исследование мочи.* Поскольку препарат

Метотрексат-Эбеве экскретируется преимущественно почками, у пациентов с нарушениями функции почек может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме крови, следствием чего могут быть тяжелые нежелательные реакции.

Контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов рекомендуется проводить в дни 2 и 3, особенно во время лечения метотрексатом в высоких дозах, для ранней диагностики неизбежного нарушения экскреции метотрексата. Если имеются признаки нарушения функции почек (например, выраженные нежелательные реакции предшествующей терапии метотрексатом или нарушение проходимости мочевыводящих путей), следует определить клиренс креатинина. Лечение метотрексатом в высоких дозах следует проводить только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений. Если уровень креатинина повышен, дозу следует снизить; лечение метотрексатом не следует проводить при клиренсе креатинина < 30 мл/мин и значениях концентрации креатинина в сыворотке крови выше 2 мг/дл. При пограничных уровнях функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) наблюдение должно быть тщательным. Это особенно важно в случае сопутствующей терапии препаратами, снижающими экскрецию метотрексата, оказывающими неблагоприятное действие на почки (в частности, НПВП) или на систему кроветворения. Описаны случаи развития тяжелых нежелательных реакций у пациентов, принимавших НПВП на фоне терапии метотрексатом (особенно, в высоких дозах), включая случаи развития тяжелого угнетения костномозгового кроветворения, апластической анемии, поражения ЖКТ и летального исхода.

Лечение метотрексатом может ухудшать функцию почек с повышением определенных лабораторных показателей (креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке), что может привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Это вероятно обусловлено осаждением метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

5. Обследование дыхательной системы. Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. Появление в период лечения препаратом Метотрексат-Эбеве соответствующей симптоматики (особенно сухого, непродуктивного кашля) или развитие неспецифического пневмонита могут свидетельствовать о потенциально опасном поражении легких с возможностью летального исхода. В таких случаях препарат Метотрексат-Эбеве следует отменить и провести

тщательное обследование пациента. Хотя клиническая картина может варьировать, в типичных случаях, когда симптомы со стороны дыхательной системы вызваны применением препарата Метотрексат-Эбеве, наблюдается повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, кашель с одышкой, гипоксемия, а также легочные инфильтраты на рентгеновских снимках. При биопсии легких определялись различные изменения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или гранулема без казеозного некроза). Поражение легких, вызванное применением метотрексата, может возникать вне зависимости от давности применения препарата, используемых доз (описаны случаи развития поражения легких при применении метотрексата в низких дозах, в том числе 7,5 мг/неделю). Кроме того, сообщалось о внутриальвеолярном кровоизлиянии при использовании метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Данная нежелательная реакция также может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на внутриальвеолярное кровоизлияние следует рассмотреть вопрос о срочном проведении обследования для подтверждения диагноза.

При дифференциальной диагностике следует исключить инфекционную природу заболевания. На фоне терапии метотрексатом возможно развитие потенциально опасных (вплоть до летального исхода) оппортунистических инфекций, включая пневмоцистную пневмонию. В случае развития симптомов со стороны дыхательной системы у пациента, получающего метотрексат, следует исключить пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*.

В случае увеличения дозы препарата частота обследований должна быть увеличена.

Вакцинация

Вследствие иммунодепрессивного действия метотрексата, необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) во время лечения препаратом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения приема препарата; членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (пациенту следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).

Также вследствие возможного влияния метотрексата на иммунную систему возможно нарушение ответа на вакцинацию и искажение результатов иммунологических тестов (для

оценки иммунной реакции).

Геморрагический энтерит и прободение стенки кишечника

Если на фоне терапии метотрексатом отмечаются явления стоматита или диареи, кровохарканья, мелены или появления примесей крови в стуле, необходимо немедленно отменить препарат вследствие высокого риска развития потенциально фатальных осложнений, таких как геморрагический энтерит и прободение стенки кишечника.

Угнетение костномозгового кроветворения

Такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, гриппоподобные симптомы, изъязвление слизистой оболочки полости рта, выраженная общая слабость, кровохарканье, геморрагическая сыпь могут быть предвестниками развития жизнеугрожающих осложнений.

Накопление жидкости в организме (гидроторакс, асцит)

При выявлении у пациента состояний, приводящих к накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (гидроторакс, асцит), учитывая удлинение периода полувыведения препарата у таких пациентов, терапию препаратом Метотрексат-Эбеве следует проводить с осторожностью, перед началом терапии препаратом жидкость следует эвакуировать путем дренирования, либо отказаться от применения препарата.

Сахарный диабет

Особую осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Синдром лизиса опухоли

Как и другие цитотоксические препараты, метотрексат может вызывать развитие синдрома лизиса опухоли у пациентов с интенсивно растущими злокачественными новообразованиями. Для предотвращения развития данного осложнения необходимо предпринимать соответствующие меры поддерживающей терапии.

Лучевая терапия

Применение метотрексата в сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития некроза мягких тканей или остеонекроза.

Необходимость применения фолиевой и фолиниевой кислот

Отсутствие сопутствующей терапии фолиевой кислотой может усиливать токсическое

действие метотрексата (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алоpecia и повышение уровня печеночных ферментов).

Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется проверить концентрацию витамина В₁₂, поскольку потребление фолата может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂, особенно у взрослых в возрасте старше 50 лет.

Следует особенно тщательно контролировать состояние пациентов с предшествующей лучевой терапией, а также нарушенным общим состоянием.

Дегидратация

Дегидратация также может потенцировать токсическое действие препарата Метотрексат-Эбеве, поэтому при развитии состояний, которые могут привести к развитию дегидратации (выраженная рвота, диарея), терапию метотрексатом следует прервать до разрешения этих состояний.

Лейкоэнцефалопатия

Описаны случаи развития лейкоэнцефалопатии у пациентов, получающих терапию высокими дозами метотрексата, в том числе перорально, в сочетании с кальция фолинатом (без предшествующей лучевой терапии на область головы).

Также описаны случаи развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимающих метотрексат, в основном в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. ПМЛ может заканчиваться летальным исходом и должна приниматься во внимание при дифференциальной диагностике пациентов с иммуносупрессией, у которых была впервые выявлена или было отмечено ухудшение неврологической симптоматики.

Воспаление капсулы селезенки

При применении метотрексата по поводу острого лимфолейкоза может отмечаться появление боли в левой эпигастральной области, вследствие развития воспалительного процесса в капсуле селезенки на фоне распада опухолевых клеток.

Хирургические операции

Рекомендуется прервать лечение препаратом Метотрексат-Эбеве за одну неделю до хирургического вмешательства и возобновить через одну или две недели после операции.

Инфекции

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата у пациентов с активными инфекциями. Применение метотрексата у пациентов с синдромом иммунодефицита противопоказано.

При повышении температуры тела (более 38 °С) элиминация метотрексата значительно замедляется.

Новообразования

Препарат Метотрексат-Эбеве может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Нечасто сообщалось о развитии злокачественных лимфом у пациентов, получающих препарат Метотрексат-Эбеве в низких дозах. В таких случаях препарат следует отменить. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, назначают соответствующую терапию.

Повышенную частоту возникновения лимфом во время лечения метотрексатом не удалось определить в более позднем исследовании.

Изучается использование режимов с высокой дозой для лечения новообразований вне одобренных показаний; терапевтическая польза не доказана.

Беременность, фертильность, контрацепция у мужчин и женщин

До начала лечения препаратом Метотрексат-Эбеве необходимо исключить беременность. Препарат Метотрексат-Эбеве обладает эмбриотоксическим действием, способствует прерыванию беременности и формированию аномалий развития плода. Терапия препаратом Метотрексат-Эбеве сопровождается угнетением сперматогенеза и овогенеза, что может приводить к снижению фертильности. После отмены терапии препаратом названные эффекты спонтанно регрессируют. В период терапии препаратом Метотрексат-Эбеве и на протяжении 6 месяцев после ее завершения женщинам рекомендуется использовать меры контрацепции. Следует проинформировать пациентов репродуктивного возраста, а также их партнеров о возможном влиянии препарата Метотрексат-Эбеве на репродуктивность и развитие плода. Мужчины репродуктивного возраста должны быть предупреждены об имеющихся рисках, не рекомендуется планирование зачатия во время лечения и в течение 3 месяцев после отмены препарата. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность криоконсервации спермы перед началом лечения.

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

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

Фотосенсибилизация

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного и ультрафиолетового облучения (УФ). Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФ-облучения (возможна реакция фотосенсибилизации). У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне УФ-облучения во время лечения метотрексатом.

Выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах

При терапии высокими дозами возможно выпадение осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. В таких случаях в качестве профилактики данного осложнения рекомендуется проведение инфузионной терапии и защелачивания мочи до достижения pH 6,5–7,0 посредством перорального (5 таблеток по 625 мг каждые 3 часа) или внутривенного введения натрия бикарбоната или ацетазоламида (500 мг перорально четыре раза в сутки).

Обострение хронических инфекций

На фоне терапии метотрексатом возможно обострение хронического вирусного гепатита (реактивация вируса гепатита В или С) с возможным летальным исходом. Также описаны случаи реактивации вируса гепатита В после отмены метотрексата. В случае необходимости назначения препарата пациенту с вирусным гепатитом в анамнезе, следует провести тщательное клиническое и лабораторное обследования.

По результатам этих обследований лечение метотрексатом может быть признано неподходящим для некоторых пациентов.

Кроме того, при наличии таких неактивных хронических инфекций, как опоясывающий герпес или туберкулез, следует соблюдать особую осторожность из-за их возможной активации.

Состояния, замедляющие выведение метотрексата

Наличие плеврального выпота, асцита, нарушения проходимости ЖКТ, сопутствующей

терапии цисплатином, дегидратации, нарушения функции печени или снижения pH мочи замедляет выведение метотрексата, вследствие чего возможно повышение концентрации препарата в плазме крови. Крайне важно выявление кумуляции препарата в организме в течение первых 48 часов, так как возможно развитие необратимых последствий токсичности препарата.

Пожилой возраст

Особую осторожность следует проявлять при применении препарата у пожилых пациентов, их состояние следует контролировать чаще, чем у пациентов более молодого возраста, на предмет выявления ранних признаков токсичности терапии. Клинико-фармакологические особенности применения метотрексата у пациентов пожилого возраста еще не в полной мере изучены. Доза метотрексата должна быть скорректирована в соответствии со сниженной, в связи с пожилым возрастом, функцией печени и почек. Для пациентов старшего возраста (от 55 лет и старше) были разработаны частично модифицированные протоколы лечения (например, при лечении острого лимфобластного лейкоза).

Вспомогательные вещества

Препарат Метотрексат-Эбеве содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

При лечении пациентов детского возраста следует руководствоваться педиатрическими лечебными протоколами.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вероятность гепатотоксичного действия метотрексата возрастает в случае регулярного употребления *алкоголя* и сопутствующего применения других *гепатотоксичных* препаратов (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). Пациенты, дополнительно получающие гепатотоксичные лекарственные препараты, должны находиться под тщательным наблюдением. Во время лечения метотрексатом следует исключить употребление алкоголя.

При комбинированной терапии метотрексатом и *лефлуномидом* возрастает риск развития панцитопении.

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды и сульфонамиды могут снижать почечный клиренс метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться токсическое действие на систему кроветворения и ЖКТ.

Пробенецид, слабые органические кислоты (например, петлевые диуретики) и пиразолы (фенилбутазон) могут замедлять элиминацию метотрексата, вследствие чего может повышаться его концентрация в плазме крови и усиливаться гематологическая токсичность.

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не следует применять перед или во время лечения высокими дозами метотрексата. НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, снижают канальцевую секрецию метотрексата и могут увеличивать его токсичность. Следует с осторожностью применять НПВП и низкие дозы метотрексата.

Сообщалось о связанных с сочетанным применением НПВП серьезных нежелательных реакциях, в том числе с летальным исходом, таких как внезапное стойкое подавление функции костного мозга, апластическая анемия и желудочно-кишечная токсичность, особенно после приема больших доз метотрексата.

При наличии факторов риска, таких как нарушение функции почек, применение НПВП одновременно с метотрексатом не рекомендуется.

Токсичность метотрексата при совместном применении с другими базовыми противоревматическими препаратами (например, *соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин*) не изучалась, и усиление токсического действия метотрексата не может быть исключено. Такие пероральные антибиотики, как *тетрациклины, хлорамфеникол* и не всасываемые в ЖКТ антибиотики широкого спектра действия могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию посредством ингибирования микрофлоры кишечника и метаболизма метотрексата бактериями.

В случае предварительного лечения лекарственными препаратами, которые могут оказывать неблагоприятное действие на костный мозг (например, *производными амидопирина, фенитоином, цитостатиками, сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом, хлорамфениколом, пириметамином*), следует учитывать возможность тяжелого нарушения функции кроветворения во время лечения метотрексатом. Описано развитие панцитопении при использовании метотрексата в

сочетании с *ко-тримоксазолом* или *пириметамином*, вероятно вследствие аддитивного ингибирования редуктазы дигидрофолиевой кислоты из-за взаимодействия этих веществ и метотрексата.

При сопутствующей терапии *препаратами, вызывающими дефицит фолатов* (например, *сульфонамидами, триметопримом/сульфаметоксазолом*), токсическое действие метотрексата может усиливаться. Поэтому препарат также следует использовать с особой осторожностью при уже имеющемся дефиците фолиевой кислоты.

Одновременное применение *непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов (колестирамин)* усиливает токсичность метотрексата.

Совместное применение эритроцитарной массы и метотрексата требует особого контроля состояния пациентов, поскольку возрастает риск повышения токсичности препарата вследствие высокой концентрации метотрексата в сыворотке крови.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в крови, поэтому при лечении пациентов с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы *противоподагрических средств (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон)*; применение *урикозурических противоподагрических лекарственных средств* может увеличивать риск развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты на фоне лечения метотрексатом (при необходимости одновременного применения предпочтительно применять аллопуринол).

В случае одновременного применения *сульфасалазина* и метотрексата действие последнего может потенцироваться вследствие ингибирования синтеза фолиевой кислоты.

При сочетанном применении метотрексата и *ингибиторов протонной помпы* (например, *омепразола, пантопразола или лансопразола*) почечная элиминация метотрексата может задерживаться, а пантопразол может ингибировать почечную элиминацию метаболита 7-гидроксиметотрексата, что в одном случае сопровождалось развитием миалгии и тремора. Поэтому совместное применение ингибиторов протонной помпы с высокими дозами метотрексата следует исключить, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

В период лечения метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления *напитков, содержащих кофеин и теофиллин* (кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай). Метотрексат снижает клиренс теофиллина.

Необходимо принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие между

метотрексатом и *флуклоксациллином* и *противопролиферативными препаратами* (снижается концентрация метотрексата в крови), *фторурацилом* (увеличивается период полувыведения фторурацила).

В случае сочетанного применения с другими *цитостатиками* клиренс метотрексата может снижаться.

Лекарственные препараты и другие продукты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты, в том числе поливитамины, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, могут снижать эффективность терапии метотрексатом. Одновременно применение фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопеция и повышение уровня печеночных ферментов).

Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется проверить концентрацию витамина В₁₂, поскольку потребление фолата может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂, особенно у взрослых в возрасте старше 50 лет.

Вследствие конкурентного связывания с белками плазмы крови метотрексата токсичность препарата может быть увеличена на фоне одновременного применения *дериватов амидопирина, парааминобензойной кислоты, барбитуратов, доксорубицина, пероральных контрацептивов, фенилбутазона, фенитоина, пробенецида, салицилатов, сульфонамидов, тетрациклинов и транквилизаторов, препаратов сульфонилмочевины, пенициллинов, пристиномицина и хлорамфеникола*. Поэтому при совместном применении метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости одновременного применения метотрексата и НПВП следует контролировать периферическую картину крови (подсчет форменных элементов крови) и функцию почек.

У нескольких пациентов с псориазом или грибковым микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с *ПУВА-терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение)*, был выявлен рак кожи.

Сочетание с *лучевой терапией* может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Метотрексат может снижать иммунный ответ на вакцинацию. Во время лечения метотрексатом не следует одновременно проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Аспарагиназа снижает выраженность противоопухолевого действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток.

Проведение анестезии с использованием ~~оксида азота~~ (дinitроген оксида) усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, повышая его токсичность и приводя к тяжелой непрогнозируемой миелосупрессии, стоматиту и нейротоксичности при интратекальном применении. Тяжесть этих нарушений может быть снижена при использовании кальция фолината.

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Одновременное применение *меркаптопурина* и метотрексата увеличивает плазменную концентрацию и биодоступность первого. При совместной терапии может потребоваться коррекция дозы *меркаптопурина*.

Неомицин для приема внутрь может снижать абсорбцию метотрексата для приема внутрь.

Применение *колестирамина* может нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию метотрексата, увеличивая элиминацию препарата.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов (*сульфаниламиды, триметоприм/сульфаметоксазол*) в организме или снижать тубулярную секрецию (*ципрофлоксацин, парааминобензойная кислота, НПВП, пробенецид, салицилаты, сульфонамиды, слабые органические кислоты*), могут усиливать миелосупрессивное действие метотрексата.

Совместное применение метотрексата и *глюкокортикостероидов* может провоцировать развитие диссеминированной герпетической инфекции, развитие постгерпетической невралгии.

На фоне совместной терапии *цитарабином* возрастает риск нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультоподобные эпизоды.

Сообщалось о снижении клиренса метотрексата при совместном применении *леветирацетама* и метотрексата, что приводило к повышению концентрации последнего до потенциально токсических уровней и к увеличению продолжительности нахождения препарата в плазме. Концентрации метотрексата и леветирацетама следует тщательно контролировать у пациентов, совместно получающих оба этих препарата.

Описывались случаи подавления функции костного мозга и снижения концентрации фолата при совместном применении *триамтерена* и метотрексата.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам нельзя допускать беременности во время применения метотрексата, поэтому следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в дальнейшем в течение минимум 6 месяцев после прекращения лечения.

У женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность. Необходимо повторно проходить тест на беременность во время лечения в соответствии с клинической целесообразностью (например, при отсутствии контрацепции). Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения.

Контрацепция у мужчин

Нет данных, проникает ли метотрексат в сперму. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода в случае лечения пациентов мужского пола низкими дозами метотрексата (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз недостаточно данных для оценки риска возникновения пороков развития у плода или невынашивания беременности.

Поскольку метотрексат обладает генотоксическими свойствами, мужчинам во время лечения и в течение 3 месяцев после него не следует планировать зачатие, а до начала терапии следует обратиться за консультацией о возможности консервации спермы. Мужчины не должны сдавать сперму во время лечения или в течение 3 месяцев после отмены метотрексата.

Беременность

Метотрексат противопоказан при беременности, поскольку имеются данные о повышенном риске внутриутробной гибели плода, эмбриотоксичности, невынашивании беременности и тератогенных эффектах (черепно-лицевые, сердечно-сосудистые пороки развития, пороки центральной нервной системы и врожденные аномалии развития конечностей) у людей. В исследованиях на животных метотрексат проявлял репродуктивную токсичность, в особенности в течение первого триместра.

Метотрексат является мощным тератогенным веществом для человека и в случае

воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных аборт, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

Спонтанные аборты были описаны у 42,5 % беременных женщин, получавших метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с сообщенной частотой в 22,5 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые принимали другие препараты.

Тяжелые пороки развития были отмечены в 6,6 % случаев рождения живых детей у женщин, получавших во время беременности метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с частотой около 4 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые получали другие препараты.

Имеется недостаточно данных о воздействии метотрексата во время беременности в дозах выше 30 мг/нед, однако вероятно более высокая частота спонтанных аборт и врожденных пороков развития.

Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности.

Если все же беременность возникла, или необходимо применение препарата у беременной женщины, следует провести медицинскую оценку рисков и вреда для ребенка, связанных с применением препарата. В особенности не следует применять метотрексат по онкологическим показаниям у женщин в течение первого триместра беременности. В каждом индивидуальном случае следует тщательно сопоставлять ожидаемую пользу от лечения с возможным риском для плода.

Следует провести дополнительное ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксический эффект, парам, желающим иметь ребенка, следует рекомендовать обратиться в центр генетического консультирования и получить информацию о риске влияния на репродуктивное здоровье еще до начала лечения.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсические эффекты на детей, находящихся на грудном вскармливании, кормление грудью запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез, что может привести к снижению фертильности. Сообщалось о развитии олигоспермии, менструальной дисфункции и аменореи у пациентов, принимавших метотрексат. Эти эффекты, по-видимому, должны быть обратимыми при отмене терапии. Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое влияние, всем планирующим забеременеть женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Из-за вероятности проявления нежелательных реакций, таких как повышенная утомляемость, сонливость, головная боль и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Эти эффекты могут усиливаться при совместном употреблении алкоголя.

При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота и тяжесть нежелательных реакций обычно зависит от дозы и продолжительности лечения метотрексатом. Поскольку тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении низких доз и в любой момент во время терапии, необходимо регулярное наблюдение лечащим врачом через короткие интервалы времени. Большинство нежелательных реакций обратимы при ранней диагностике. Однако некоторые указанные ниже тяжелые нежелательные реакции в очень редких случаях могут вызывать внезапную смерть.

При возникновении нежелательной реакции следует снизить дозу или временно прекратить лечение в зависимости от тяжести и интенсивности реакции, а также предпринять соответствующие меры (см. раздел 4.9.). Если лечение метотрексатом возобновляется, его следует продолжать с осторожностью после тщательной оценки необходимости терапии, а также с повышенной настороженностью следует относиться к возможным рецидивам токсичности.

Миелосупрессия и мукозит обычно являются ~~дозолимитирующими токсическими~~ эффектами. Их тяжесть зависит от дозы, способа и продолжительности использования метотрексата. Мукозит обычно возникает через 3–7 дней после использования метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения возникают через 5–13 дней после использования метотрексата. У пациентов с ненарушенными механизмами выведения миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14 дней.

Наиболее часто отмечались такие нежелательные реакции, как тромбоцитопения, лейкопения, головная боль, головокружение, кашель, потеря аппетита, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 ч после применения метотрексата), повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина, алопеция, сниженный клиренс креатинина, повышенная утомляемость и недомогание.

Язвенный стоматит обычно является первым признаком токсичности.

Табличное резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции					
Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
	Опоясывающий герпес	Оппортунистические инфекции (в том числе с летальным исходом)	Сепсис (в том числе с летальным исходом)	Гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции (включая	Пневмония, реактивация вируса гепатита В, обострение течения гепатита С

				пневмонию), диссеминирован- ный простой герпес, нокардиоз, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> *	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>					
		Злокачествен- ная лимфома*		Синдром лизиса опухоли*	Рак кожи
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*</i>					
Лейкопения, тромбоцитопения	Анемия, панцитопения, миелосупрес- сия, агранулоцитоз	Носовое кровотечение	Мегалобласт- ная анемия	Апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия (частично обратимая), лимфопролифера- тивные заболевания, тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
		Аллергиче- ские реакции вплоть до анафилакти- ческого шока,		Гипогаммаглубу- линемия	

		иммуносу- прессия			
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
		Сахарный диабет			
<i>Психические нарушения</i>					
		Депрессия	Транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональ- ная лабильность		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
Головная боль, вертиго (головокружение)	Сонливость	Гемипарез, спутанность сознания	Парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, лейкоэнцефа- лопатия	Миастения, боль в конечностях, извращение вкуса (металлический привкус во рту), острый асептический менингит, менингизм (паралич, рвота), бессонница, синдромы поражения черепно-мозговых нервов, парестезия, гипестезия	Нейротоксич- ность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повышенное давление спинномозговой жидкости, энцефалопатия, звон в ушах

Нарушения со стороны органа зрения

	Конъюнктивит		Нарушения зрения (частично тяжелые), тяжелый тромбоз вен сетчатки	Периорбитальный отек, блефарит, слезотечение и светобоязнь, преходящая слепота, потеря зрения	Ретинопатия
--	--------------	--	---	---	-------------

Нарушения со стороны сердца

				Перикардит, тампонада полости перикарда, выпот в полость перикарда	
--	--	--	--	--	--

Нарушения со стороны сосудов

		Васкулит, аллергический васкулит	Снижение артериального давления, тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз глубоких вен)		
--	--	----------------------------------	---	--	--

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения**

Кашель	Интерстици- альный пневмонит/ альвеолит (в том числе с летальным исходом, вне зависимости от дозы и длительности терапии метотрекса- том). Симптомы, свидетель- ствующие о потенциально серьезном повреждении легких при интерстици- альном пневмоните: сухой, непродуктив- ный кашель, одышка, прогрессирую- щая до одышки в покое, боль в груди, повышение температуры	Фиброз легких, выпот в плевральную полость	Фарингит, остановка дыхания, апноэ, тромбоэмбо- лия легочной артерии	Хроническая интерстициальная болезнь легких, реакции, подобные бронхиальной астме (сопровождая- щиеся кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах)	Боль в груди, гипоксия, носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение**
--------	--	--	--	---	--

	тела. При возникновении данных симптомов лечение метотрексатом должно быть немедленно прекращено, также следует исключить инфекции нижних дыхательных путей.				
<i>Желудочно-кишечные нарушения*</i>					
Потеря аппетита, диарея (особенно в первые 24–48 ч после начала лечения), боль в области живота, тошнота и рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24–48 ч после начала лечения)		Изъязвление слизистой оболочки желудочно- кишечного тракта (ЖКТ), кровотечение в ЖКТ, панкреатит	Энтерит, гингивит, мелена, синдром мальабсор- бции	Гематемезис (кровавая рвота), токсический мегаколон	Неинфекцион- ный перитонит, перфорация кишечника, глоссит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*</i>					
Повышение активности «печеночных»		Гепатоток- сичность, жировой	Острый гепатит	Острый некроз печени, острая дистрофия печени	

трансаминаз (аланинамино- трансферазы (АЛТ), аспартатамино- трансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови		гепатоз печени, развитие стеатоза, хронического фиброза или цирроза печени, гипоальбуми- немия		(в том числе на фоне острого герпетического гепатита), печеночная недостаточность	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*					
Алопеция	Экзантема, эритема, зуд кожных покровов, фоточувстви- тельность, изъязвление кожи	Злокаествен- ная экссудативная эритема (синдром Стивенса- Джонсона*), токсический эпидермаль- ный некролиз (синдром Лайелла*), в виде тяжелых токсических эффектов: герпетиформ- ные высыпания на коже, некроз кожи, крапивница,	Акне, петехии, экхимозы, многоформ- ная эритема, эритематоз- ная сыпь, усиление пигментации ногтей, онихолиз	Фурункулез, телеангиоэктазия, острый паронихий	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS- синдром), дерматит, шелушение кожи, эксфолиативный дерматит. На фоне терапии метотрексатом возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков

		нодулез, усиление пигментации кожи, замедление заживления ран			вследствие воздействия ультрафиолетов ого излучения.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
		Артралгия, миалгия, остеопороз	Стрессовый перелом		Остеонекроз, остеонекроз челюсти (вследствие лимфопролифе- ративных заболеваний)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
Снижение клиренса креатинина		Тяжелая нефропатия, почечная недостаточ- ность, цистит с изъязвлением слизистой оболочки мочевого пузыря (и возможной гематурией), нарушения мочеиспуска- ния, дизурия (расстройства	Гиперурике- мия, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, азотемия	Гематурия, протеинурия	

		мочеиспускания), олигурия, анурия			
<i>Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния</i>					
		Аномалии развития плода	Преждевременное прерывание беременности	Гибель плода	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
		Вагинит и изъязвление слизистой оболочки влагалища	Преходящая олигоспермия, преходящие нарушения менструального цикла	Нарушения сперматогенеза/ овогенеза*, импотенция, бесплодие*, потеря либидо, патологические влагалищные выделения, нарушения менструального цикла, гинекомастия	Урогенитальная дисфункция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
Повышенная утомляемость, недомогание		Лихорадка			Боль в груди, озноб, отеки

* см. раздел 4.4.

** описано при применении метотрексата у пациентов с основным ревматологическим заболеванием.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск»

лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

E-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Исходя из пострегистрационных данных, передозировка метотрексатом обычно возникала после перорального использования, однако может происходить и при внутривенном или внутримышечном введении.

В сообщениях о пероральной передозировке сообщалось о случайном приеме недельной дозы ежедневно (общая доза или разделенная на несколько однократных доз).

Симптомы

Главным образом наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения и со стороны пищеварительной системы (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, миелосупрессия, мукозит, стоматит, язвы в ротовой полости, тошнота, рвота, изъязвления и кровотечения в ЖКТ). В некоторых случаях симптомов токсичности не было.

Также имеются сообщения о летальном исходе в результате передозировки. В этих случаях дополнительно сообщалось о сепсисе, септическом шоке, почечной недостаточности и апластической анемии.

Лечение

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует неблагоприятные токсические эффекты.

При случайной передозировке, не позже чем через 4–5 ч после применения метотрексата, вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже 10 ммоль/л.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и ощелачивание мочи (рН более 7) для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Гемодиализ и перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых ("high-flux") диализаторов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов – аналогов фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз (в фазу синтеза). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Когда клеточная пролиферация злокачественных тканей больше, чем в

большинстве нормальных тканей, метотрексат может привести к нарушению роста злокачественных образований без необратимого ущерба для нормальной ткани.

Механизм действия при ревматоидном артрите неизвестен, возможно, это действие обусловлено иммуносупрессивными свойствами метотрексата.

У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность), однако имеется ограниченное количество исследований при длительном применении метотрексата (в отношении способности поддерживать ремиссию при ревматоидном артрите).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов в псориатических бляшках по сравнению с нормальной пролиферацией кожных клеток. Это различие в пролиферации клеток является основой для применения метотрексата для лечения псориаза.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание при пероральном приеме зависит от дозы. Средняя биодоступность – 60 %. Всасывание снижается при приеме в дозах, превышающих 80 мг/м², возможно, связано с эффектом насыщения. У детей с лейкозом абсорбция варьирует от 23 до 95 %. Время достижения максимальной концентрации препарата при пероральном приеме – 4 ч. Пища замедляет всасывание и снижает максимальную концентрацию метотрексата в плазме.

Распределение

Связь с белками плазмы – 50 %, преимущественно с альбумином.

При приеме в терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер (после интратекального введения в спинномозговой жидкости достигаются высокие концентрации). Проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

После перорального применения частично метаболизируется кишечной микрофлорой, основная часть – в печени с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, также ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина.

Элиминация

Период полувыведения метотрексата у пациентов, получающих препарат в дозах менее 30 мг/м², в начальной фазе составляет 2–4 ч, а в конечной фазе – 3–10 ч при применении малых

и 8–15 ч при применении больших доз препарата. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения метотрексата могут быть значительно удлинены.

Почечная экскреция является основным путем выведения, и зависит от дозы и способа введения. От 80 % до 90 % выводится в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч. Небольшое количество (не более 10 % от введенной дозы) выделяется с желчью с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек, выраженный асцит или транссудат, а также одновременное применение препаратов, таких как слабые органические кислоты, которые также подвергаются канальцевой секреции, могут значительно увеличить концентрацию метотрексата в сыворотке крови. В соответствии с распределением метотрексат кумулирует в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов и может задерживаться в указанных органах в течение нескольких недель или месяцев.

Дети

У детей биодоступность варьирует от 23 % до 95 %. Время достижения максимальной концентрации метотрексата в плазме крови варьирует от 0,67 до 4 ч при приеме дозы 15 мг/м². Абсорбция метотрексата у детей снижается при приеме доз выше 40 мг/м². Период полувыведения составляет 0,7–5,8 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка

Таблетки 2,5 мг

По 50 таблеток в белый полипропиленовый флакон с пробкой из полиэтилена низкой плотности или по 10 таблеток в Ал/ПВХ/ПВДХ блистер.

Таблетки 5 мг

По 20 или 50 таблеток в белый полипропиленовый флакон с пробкой из полиэтилена низкой плотности или по 10 таблеток в Ал/ПВХ/ПВДХ блистер.

Таблетки 10 мг

По 10 или 50 таблеток в белый полипропиленовый флакон с пробкой из полиэтилена низкой плотности или по 10 таблеток в Ал/ПВХ/ПВДХ блистер.

Вторичная упаковка

Таблетки 2,5 мг

По 1 флакону или по 5 или 10 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Таблетки 5 мг

По 1 флакону или по 2 или 5 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Таблетки 10 мг

По 1 флакону или по 1 или 5 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д.д.» (Словения) в Республике Беларусь

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 3, помещение 49;

Телефон: +375 (17) 370 16 20;

Факс: +375 (17) 370 16 21.

E-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.12.2025 № 32515
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общая характеристика лекарственного препарата ~~Метотрексат-Эбеве~~ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>