ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ "ЕБЕВЕ"
METHOTREXAT "EBEWE"

Склад:

діюча речовина: метотрексат;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг метотрексату;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Метотрексат «Ебеве» 2,5 мг: круглі плоскі таблетки зі скошеними краями, світло-жовтого кольору, допускається наявність вкраплень від жовтого до оранжевого кольору або білуватих вкраплень;

Метотрексат «Ебеве» 5 мг: круглі двоопуклі таблетки світло-жовтого кольору з рискою для поділу з одного боку, допускається наявність вкраплень від жовтого до оранжевого кольору або білуватих вкраплень;

Метотрексат «Ебеве» 10 мг: капсулоподібні двоопуклі таблетки світло-жовтого кольору з рискою для поділу з одного боку, допускається наявність вкраплень від жовтого до оранжевого кольору або білуватих вкраплень.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти, інші імуносупресанти. Код АТХ L04A X03.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метотрексат – похідне фолієвої кислоти, належить до цитотоксичних засобів класу антиметаболітів. Він діє під час S-фази клітинного циклу і конкурентно інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи таким чином відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, що є необхідним для синтезу ДНК та реплікації клітин. Активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні утворення, кістковий мозок, фетальні клітини, слизова оболонка ротової порожнини і кишечнику, клітини сечового міхура, зазвичай більш чутливі до метотрексату. Оскільки проліферація злоякісних тканин швидша за нормальну, метотрексат може порушувати їхній розвиток, не завдаючи необоротної шкоди здоровим тканинам.

Механізм дії метотрексату при захворюванні на ревматоїдний артрит невідомий, можливо, він впливає на імунні функції. Необхідне подальше вивчення дії метотрексату на імунну систему у зв'язку з ревматоїдним імунопатогенезом.

При псоріазі швидкість реплікації епітеліальних клітин у шкірі значно вища за норму. Ця різниця у швидкості проліферації є підставою для застосування метотрексату для контролю псоріатичного процесу.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні Метотрексат «Ебеве» швидко абсорбується. Після приймання дози 2 ´ 2,5 мг максимальна концентрація метотрексату у сироватці крові досягається через 0,83 години і становить у середньому 170 нг/мл.

Близько 50 % метотрексату зв'язується з білками плазми крові. Після розподілення метотрексат накопичується переважно у печінці, нирках та селезінці у вигляді поліглутаматів, які можуть утримуватися протягом тижнів та місяців. При застосуванні у низьких дозах у цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату. Термінальний період напіввиведення метотрексату варіює від 3 до 17 годин і в середньому становить 6-7 годин. У пацієнтів із третьою камерою розподілу (плевральним випотом, асцитом) період напіввиведення метотрексату може бути до 4 разів більшим.

Приблизно 10 % від прийнятої дози метаболізується у печінці. Головним метаболітом метотрексату є 7-гідроксиметотрексат.

Метотрексат екскретується переважно у незміненому вигляді нирками (шляхом фільтрації у клубочках і активної секреції у проксимальних канальцях).

Приблизно 5-20 % метотрексату і 1-5 % 7-гідроксиметотрексату виводиться з жовчю. Наявна виражена ентерогепатична рециркуляція метотрексату.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок виведення метотрексату відбувається значно повільніше. Невідомо, чи впливають порушення функції печінки на виведення метотрексату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Протиревматична терапія. Ревматоїдний артрит в активній формі у дорослих пацієнтів, яким показане лікування хворобо-модифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПРП).

Лікування псоріазу. Тяжкі та поширені форми псоріазу вульгарного, особливо бляшкового типу, у дорослих пацієнтів при неефективності традиційної терапії, наприклад, фотолікування, PUVA-терапії та застосування ретиноїдів.

Як цитостатичний препарат. Підтримуюча терапія гострого лімфолейкозу.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.

· Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або ВІЛ).

· Стоматит, виразки ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.

· Захворювання печінки, пов’язані з хронічним зловживанням алкоголем, та значні порушення функції печінки (рівень білірубіну > 85,5 мкмоль/л).

· Печінкова недостатність.

· Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв).

· Наявні порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).

· Імунодефіцит.

· Зловживання алкоголем.

· Порушення з боку системи крові в анамнезі.

· Період вагітності або годування груддю.

· Вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алкоголь, гепатотоксичні та гематотоксичні препарати

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання алкоголю або супутнього застосування інших гепатотоксичних препаратів. Слід уникати вживання алкоголю під час лікування метотрексатом. При лікуванні метотрексатом пацієнтів, які приймають інші гепато- і гематотоксичні препарати (наприклад лефлуномід, метамізол), необхідна особлива обережність. Застосування додаткових гематотоксичних лікарських засобів підвищує ймовірність тяжких гематотоксичних побічних реакцій на метотрексат. Одночасне застосування метамізолу та метотрексату може посилити гематотоксичну дію метотрексату, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому слід уникати одночасного застосування цих препаратів.

Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

При комбінованій терапії метотрексатом і *лефлуномідом* частота розвитку панцитопенії і гепатотоксичних ефектів збільшується.

Пероральні антибіотики

Антибіотики для перорального застосування (зокрема тетрацикліни, хлорамфенікол та антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються) можуть впливати на ентерогепатичну циркуляцію внаслідок інгібування мікрофлори кишечнику або пригнічення бактеріального метаболізму.

Антибіотики

Такі антибіотики як пеніциліни, глікопептиди, сульфонаміди, ципрофлоксацин і цефалотин у поодиноких випадках можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату, внаслідок чого може підвищуватися його концентрація у сироватці крові та посилюватися токсична дія на систему кровотворення і травний тракт.

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Пробенецид, слабкі органічні кислоти (наприклад, петльові діуретики) та піразоли (фенілбутазон) можуть уповільнювати виведення метотрексату, внаслідок чого може зростати його концентрація в сироватці крові та посилюватися гематологічна токсичність. Ризик токсичних ефектів також зростає у разі комбінованого застосування метотрексату в низьких дозах і НПЗП або саліцилатів. З обережністю слід ставитися до прийому НПЗП та метотрексату протягом 24 годин після прийому препарату, коли рівень метотрексату у плазмі крові може підвищитися та спричинити підвищення токсичності препарату.

Дослідження на тваринах показали, що НПЗП, у тому числі саліцилова кислота, спричиняють зниження канальцевої секреції метотрексату і відповідно посилюють його токсичні ефекти. Проте під час клінічних досліджень, у яких НПЗП та саліцилову кислоту застосовували як препарати супутньої терапії для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, не відзначено збільшення частоти побічних реакцій. Згадані препарати дозволяється продовжувати застосовувати у складі комплексної терапії ревматоїдного артриту одночасно з метотрексатом, але лише під ретельним медичним наглядом.

Обережність потрібна при одночасному застосуванні НПЗП та метотрексату, оскільки при їх одночасному застосуванні НПЗП повідомляли про серйозні побічні явища, такі як раптове тяжке пригнічення кісткового мозку, апластична анемія та шлунково-кишкова токсичність, та навіть окремі летальні випадки.

Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок

При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на кістковий мозок (наприклад, сульфонамід, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін), слід враховувати можливість розвитку більш виражених гематологічних порушень.

Препарати, які спричиняють дефіцит фолатів

При супутній терапії препаратами, які спричиняють дефіцит фолатів (наприклад, сульфонамідами, триметопримом/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватися. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів із наявним дефіцитом фолієвої кислоти в організмі. З іншої сторони, супутній прийом препаратів, що містять фолієву кислоту або вітаміни, може порушити дію метотрексату.

Інші протиревматичні препарати

При комбінованому застосуванні з іншими протиревматичними препаратами (наприклад, солями золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином) токсична дія метотрексату зазвичай не посилюється.

Сульфасалазин

Хоча при комбінованому застосуванні з сульфасалазином дія метотрексату може потенціюватися внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів), однак під час кількох клінічних досліджень такі ефекти спостерігалися лише у поодиноких випадках.

Інгібітори протонного насоса

При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонного насоса (наприклад, омепразол або пантопразол) можлива їх взаємодія. Омепразол може знижувати нирковий кліренс метотрексату, а пантопразол може інгібувати ниркову елімінацію метаболіту 7-гідроксиметотрексату, що в одному випадку супроводжувалося розвитком міалгії та тремору.

Необхідно брати до уваги фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом і флуклоксациліном (при цьому знижується площа під фармакокінетичною кривою для метотрексату), антиконвульсантами (знижується концентрація метотрексату в крові) і 5-фторурацилом (збільшується період напіввиведення 5-фторурацилу). Після застосування метотрексату разом з оксациліном і омепразолом в окремих випадках спостерігалося значне підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові. Повідомляли про взаємодію між лефлуномідом і метотрексатом (з розвитком цирозу печінки, м’язово-скелетних інфекцій та зниженням кількості тромбоцитів). Необхідно з обережністю застосовувати метотрексат у комбінації з імуномодуляторами при проведенні ортопедичних операцій, коли вразливість до інфікування збільшується. Супутнє застосування меркаптопурину та метотрексату може підвищити біодоступність меркаптопурину, імовірно, за рахунок сповільнення метаболізації меркаптопурину.

Супутнє застосування метотрексату та *теофіліну* може зменшити кліренс теофіліну. Слід забезпечити регулярне визначення рівню теофіліну у плазмі крові.

Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, пероральні контрацептиви, тетрацикліни, похідні амідопірину, сульфаміди та парааміномобензойна кислота заміщають метотрексат у процесі зв’язування з сироватковим альбуміном, унаслідок чого підвищується його біодоступність (опосередковане збільшення дози).

Засоби для анестезії на основі *окису азоту* можуть посилювати вплив метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти, наслідком чого є не прогнозоване

пригнічення функцій кісткового мозку високого ступеня тяжкості, стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.

Копестирамін може посилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання у процес ентерогепатичної циркуляції. При проведенні променевої терапії у період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м'яких тканин та кісток.

У разі одночасного застосування з іншими цитостатиками кліренс метотрексату може знижуватися.

Вітамінні комплекси і препарати заліза для перорального застосування, що містять фолієву кислоту, можуть змінювати реакцію організму на терапію метотрексатом.

Напої, які містять кофеїн і теофілін

Слід уникнути надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн або теофілін (кава, холодні кофеїн-вмісні напої, чорний чай) під час лікування метотрексатом, оскільки це може зменшити ефективність метотрексату через взаємодію метотрексату та метиксантину аденозинових рецепторів.

Цитарабін

Випадки тяжких невротичних розладів від головного болю до паралічу, коми та інсультоподібних епізодів спостерігалися переважно у дітей та підлітків на тлі лікування метотрексатом у комбінації з цитарабіном.

Під час супутнього застосування з метотрексатом *L-аспарагіназа* блокує дію останнього.

В окремих випадках кортикостероїди призводили до генералізованого оперізувального лишаю у пацієнтів з оперізувальним лишаєм або постгерпетичною невралгією та при супутньому прийомі метотрексату.

Супутнє застосування *меркаптопурину* та метотрексату може підвищити концентрацію меркаптопурину у плазмі крові, імовірно, за рахунок сповільнення метаболізації меркаптопурину.

Таким чином, супутнє застосування може вимагати коригування дози.

Піриметамін або ко-тримоксазол, що застосовують у комбінації з метотрексатом, можуть спричиняти панцитопенію, імовірно, за рахунок додаткового пригнічення редуктази дигідрофолієвої кислоти внаслідок впливу цих речовин та метотрексату (про взаємодії між сульфонамідами та метотрексатом див. вище).

Пацієнти, які одночасно приймають *ретиноїди*, наприклад етретинат, та метотрексат мають перебувати під ретельним наглядом з метою своєчасного виявлення ознак можливого підвищеного рівня печінкової токсичності.

Ципрофлоксацин

Знижує канальцеву секрецію; слід бути обережним при застосуванні цього лікарського засобу разом із метотрексатом.

Аміодарон спричиняв утворення виразок на шкірі у пацієнтів, які отримують метотрексат для лікування псоріазу.

У деяких пацієнтів з псоріазом, які отримали лікування метотрексатом в комбінації з *PUVA* терапією, повідомлялось про рак шкіри.

Холестирамін може збільшити ниркове виведення метотрексату, призупиняючи печінково-кишкову циркуляцію.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні *еритроцитарної маси* і метотрексату через збільшення його токсичного ефекту внаслідок тривалих високих концентрацій метотрексату в сироватці крові.

Повідомлялося, що супутнє введення леветірацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/пролонгування концентрації цього препарату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату і леветірацетаму повинні ретельно контролюватися у пацієнтів, які отримували супутню терапію цими двома препаратами.

Пригнічення кісткового мозку та зниження рівня фолатів зафіксовано при одночасному застосуванні триамтерену та метотрексату.

Метотрексат

Пеніциліни можуть зменшувати екскрецію метотрексату, що може призвести до потенційного підвищення токсичності.

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом має здійснюватися під наглядом кваліфікованих лікарів-онкологів, дерматологів або ревматологів, які мають досвід застосування хіміотерапевтичних засобів та ознайомлені з можливими ризиками від застосування метотрексату.

Метотрексат слід приймати раз на тиждень. У рецепті слід вказати день прийому. Пацієнта необхідно попередити, наскільки важливо дотримуватися прийому препарату 1 раз на тиждень.

Токсичність

Під час терапії метотрексатом необхідний пильний нагляд за пацієнтами з метою своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів потрібно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих застережних заходів.

Проте прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним підвищенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку.

Припинення прийому метотрексату не завжди призводить до повної регресії небажаних ефектів.

Обов'язковою умовою лікування метотрексатом є визначення рівнів метотрексату у сироватці крові.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах тіла («третій простір») такі як асцити та плевральний випіт, період напіввиведення метотрексату з плазми крові довший і можуть призвести до виникнення несподіваної токсичності.

Якщо це можливо, накопичення рідини слід видалити за допомогою пункції до початку терапії метотрексатом.

Кров та лімфатична система

Метотрексат може пригнічувати гемопоез, таким чином спричиняючи анемію, апластичну анемію, панцитопенію, лейкопенію, нейтропенію та/або тромбоцитопенію.

Першими ознаками цих небезпечних для життя ускладнень можуть бути: лихоманка, біль в горлі, виразка слизової оболонки порожнини рота, грипоподібні скарги, сильне виснаження, носова кровотеча та крововилив в шкіру.

При лікуванні неопластичних захворювань терапію метотрексатом слід продовжувати, тільки якщо можлива користь переважає ризик тяжкої мієлосупресії.

Зокрема, при тривалому застосуванні у пацієнтів літнього віку відмічалась мегалобластна анемія.

Метотрексат не слід застосовувати у разі появи шлунково-кишкових виразок або виразкового коліту (див. розділ «Протипоказання»).

Після терапії лікарськими засобами, що посилюють мієлотоксичну дію, а також після опромінення, у т.ч. кісткового мозку, знижується резерв кісткового мозку. На тлі терапії метотрексатом це може призвести до підвищеної чутливості кісткового мозку та пригнічення його гематопоетичної функції. При проведенні довготривалої терапії із застосуванням метотрексату необхідне проведення біопсії кісткового мозку.

При одночасному застосуванні з променевою терапією метотрексат може збільшувати ризик некрозу м’яких тканин.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

При проведенні променевої терапії в період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м’яких тканин та кісток.

Під час терапії метотрексатом в високих дозах спостерігався перехідний гострий неврологічний синдром, який може проявлятися, зокрема, через поведінкові аномалії, локальні сенсомоторні симптоми (включаючи тимчасову сліпоту) і аномальні рефлекси. Точна причина не встановлена.

Випадки серйозних побічних неврологічних ефектів від головного болю до паралічу, коми і епізодів інсульту спостерігались переважно у дітей та підлітків, які отримували метотрексат в комбінації з цитарабіном.

Особлива обережність потрібна при одночасному прийомі нестероїдних протизапальних засобів та метотрексату. Повідомлялось про пов'язані з цим серйозні побічні реакції, включаючи

летальні випадки, такі як тяжке та непрогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку, апластична анемія та шлунково-кишкова токсичність, особливо після введення високих доз метотрексату.

Функція печінки

Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, у період лікування препаратом не слід без явної необхідності призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значно обмежити споживання алкоголю. Особливо ретельно потрібно контролювати рівні печінкових ферментів у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлуномідом).

Метотрексат може спричинити гострий гепатит та хронічну з можливим летальним наслідком печінкову токсичність (фіброз, цироз), але зазвичай тільки після тривалого застосування. Часто спостерігалось стійке підвищення рівня печінкових ферментів. Вони зазвичай є тимчасовими та безсимптомними та не є попередніми ознаками подальшого захворювання печінки.

Хронічна токсичність зазвичай проявляється після введення протягом тривалого періоду часу (як правило, після двох років або більше) та після прийому загальної кумулятивної дози не менше 1,5г. Дослідження за участю пацієнтів із псоріазом свідчили про кореляцію між гепатотоксичністю та загальною кумулятивною дозою, завдяки чому токсична дія збільшується внаслідок зловживання алкоголем, ожиріння, діабету та літнього віку. Біопсія печінки, проведена після тривалого лікування метотрексатом, часто демонструють гістологічні зміни. Також повідомлялося про випадки фіброзу та цирозу.

Застосування метотрексату може спричиняти реактивацію гепатиту В або загострення гепатиту С, які в деяких випадках були летальними. Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В вже після припинення терапії метотрексатом. Тому пацієнтам з перенесеним гепатитом В або С необхідно проводити клінічні та лабораторні дослідження, щоб визначити доцільність терапії метотрексатом.

Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів із неактивними, хронічними інфекціями (такими, як оперізувальний лишай, туберкульоз) через їхню можливу активацію.

Особливої обережності при лікуванні метотрексатом слід дотримуватись хворим на інсулінозалежний цукровий діабет, оскільки під час лікування метотрексатом в окремих випадках може розвинутись цироз печінки без тимчасового збільшення рівня трансаміназ.

Функція нирок

Через затримку виведення метотрексату лікування пацієнтів з порушенням функції нирок слід проводити з підвищеною обережністю та в низьких дозах (див. Розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час лікування метотрексатом функція нирок може погіршуватися зі збільшенням певних лабораторних показників (рівень креатиніну, сечовини та сечової кислоти в сироватці), що може призвести до гострої ниркової недостатності з олігурією/анурією. Це, ймовірно, обумовлено преципітацією метотрексату та його метаболітів в ниркових канальцях.

Умови, які призводять до зневоднення, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть збільшити токсичність за рахунок підвищеного рівня діючої речовини. У цих випадках слід провести підтримуючу терапію, а лікування метотрексатом необхідно призупинити до зникнення симптомів.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

У разі виникнення виразкового стоматиту або діареї, гематемезу, випорожнень чорного кольору або домішок крові в калі терапію слід призупинити, оскільки може виникнути геморагічний ентерит та летальні випадки внаслідок перфорації кишечника.

Нервова система

Хронічна лейкоенцефалопатія також спостерігалась у пацієнтів, яким проводилось повторне лікування метотрексатом у високих дозах із застосуванням кальцію фолінату без попередньої краніальної променевої терапії. Також повідомлялось про випадки лейкоенцефалопатії у пацієнтів, які приймали метотрексат перорально.

Функція легень

При лікуванні пацієнтів з порушенням функції легень необхідна особлива обережність.

Легеневі ускладнення, плевральний випіт, альвеоліт або пневмоніт з такими симптомами, як сухий непродуктивний кашель, лихоманка, загальне нездужання, кашель, грудна біль, задишка, гіпоксемія та виявлений на рентгенограмі грудної клітки інфільтрат або неспецифічна пневмонія, що виникають під час лікування метотрексатом, можуть свідчити про потенційно небезпечне та, можливо, летальне ураження. Біопсії легень показали різні результати (наприклад, інтерстиціальний набряк, мононуклеарні інфільтрати або некротизуючу гранульому). У разі підозри на ці ускладнення лікування метотрексатом необхідно негайно припинити, і провести ретельне обстеження, щоб виключити інфекції, пухлини тощо. Метотрексат-індуковані захворювання легень можуть виникати гостро в будь-який час під час терапії; вони не завжди є повністю оборотними та спостерігались при прийомі дози 7,5 мг/тиждень.

Може виникати гострий або хронічний інтерстиціальний пневмоніт, часто пов’язаний з еозинофілією крові, та були повідомлення про летальні наслідки. Симптоми, як правило, включають задишку, кашель (особливо сухий непродуктивний кашель), біль у грудній клітині та лихоманку; їх слід відстежувати у пацієнтів під час кожного подальшого візиту до лікаря.

Пацієнтів слід проінформувати про ризик розвитку пневмоніту та порадити негайно звернутися до лікаря у разі виникнення стійкого кашлю або задишки.

Крім того, на фоні прийому метотрексату повідомлялось про легеневу альвеолярну кровотечу при ревматологічних та пов’язаних показаннях. Це явище також може бути пов'язане з васкулітом і іншими супутніми захворюваннями. Слід враховувати результати швидких досліджень при підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу для підтвердження діагнозу.

Опортуністичні інфекції, в т.ч. пневмоцистна пневмонія, можуть виникати на фоні прийому метотрексату і можуть бути летальними. Якщо у пацієнта спостерігаються легеневі симтоми, слід врахувати можливість розвитку пневмоцистної пневмонії .

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Повідомлялося про розвиток тяжких, іноді з летальним наслідком, шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) після одноразового або тривалого застосування метотрексату.

Фотосенсибілізація

У деяких пацієнтів, які застосовували метотрексат, спостерігалася фотосенсибілізація, що проявлялася у вигляді реакції подібної до сонячного опіку (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати впливу інтенсивного сонячного світла або УФ-променів, якщо немає медичних показань. Пацієнти повинні використовувати належний захист від сонця, щоб запобігти впливу інтенсивного сонячного світла.

Дерматит та сонячні опіки, спричинені випромінюванням, можуть повторитися під час застосування метотрексату (так звані реакції пам'яті).

Псоріатичні ураження можуть посилюватися під дією УФ-випромінювання при одночасному застосуванні метотрексату.

Імунна система

Цитостатики можуть збільшувати ризик інфекції після вакцинації живими вакцинами. Цитостатики здатні зменшувати вироблення антитіл після вакцинації проти грипу. Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати тестів (методів імунологічних тестів, що використовуються для збору даних про імунні реакції). Вакцинації, що проводяться під час лікування метотрексатом, можуть бути неефективними. У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Особлива обережність необхідна при лікуванні метотрексатом пацієнтів з прогресуючими інфекціями. Метотрексат протипоказаний пацієнтам з синдромами імунодефіциту, які є очевидними або підтверджені результатами лабораторних тестів. Крім цього, з обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з такими інфекціями, що спричинюють вітряну віспу та оперізуючий лишай.

Новоутворення

У пацієнтів зі швидкозростаючими пухлинами метотрексат, як і інші цитостатичні лікарські засоби, може викликати синдром лізису пухлини. Проведення відповідної підтримуючої медикаментозної терапії може запобігти розвитку або зменшити прояви даних ускладнень.

У пацієнтів, які отримують метотрексат у низьких дозах, може розвиватися злоякісна лімфома; у таких випадках лікування метотрексатом слід припинити. При відсутності спонтанної регресії лімфоми необхідно розпочати терапію цитотоксичними лікарськими засобами.

Добавки фолієвої кислоти

Дефіцит фолієвої кислоти може підвищити токсичність метотрексату.

Прийом фолієвої кислоти або фолінової кислоти може знизити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, стоматит, алопеці. та збільшення активності печінкових ферментів).

Перед прийомом лікарських засобів, що містять фолієву кислоту, рекомендується перевіряти вміст вітаміну B_{12}, оскільки застосування фолатів може маскувати дефіцит вітаміну B_{12}, особливо в осіб старше 50 років.

Метотрексат необхідно з великою обережністю призначати (якщо це конче потрібно)

пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними чи в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем).

Фертильність та репродуктивна функція

Фертильність

Повідомляли, що метотрексат може негативно впливати на репродуктивну функцію, спричиняти олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею під час терапії та протягом нетривалого періоду після її припинення. Окрім цього, метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології. Відповідно, лікар має попередити пацієнтів репродуктивного віку про всі можливі ризики, пов'язані з прийомом препарату.

Тератогенність – ризик репродуктивної токсичності

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології у людей. Отже, лікар має попередити жінок репродуктивного віку про можливий вплив на репродуктивну функцію, викидні та вроджені вади розвитку. Перед початком лікування метотрексатом необхідно підтвердити відсутність вагітності. Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом.

Рекомендується користуватися надійними контрацептивними засобами у період лікування пацієнта чоловічої статі і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Оскільки метотрексат може призвести до серйозного та потенційно незворотного порушення сперматогенезу, чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії.

Рекомендовані дослідження та застережні заходи

Стан пацієнтів, які приймають метотрексат, слід ретельно контролювати з метою негайного виявлення токсичних ефектів.

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно проводити аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів ((ALT, AST, ЛФ)), білірубіну, альбуміну сироватки крові і показників функції нирок, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітини. При наявності клінічних показань слід призначити дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту (A, B, C).

Залежно від дозування або застосованого протоколу терапії, необхідно проводити регулярні перевірки рівня метотрексату у сироватці крові, зокрема під час та після терапії високими дозами метотрексату. Коригування дози метотрексату та проведення захисної терапії дозволяє значно знизити токсичність та потенційну смертність на фоні лікування метотрексатом. Пацієнти, які страждають на плевральний випіт, асцит, обструкцію шлунково-кишкового тракту, яким проводилась попередня терапія цисплатином, дегідратацію, зниження pH сечі, або пацієнти з порушенням функції нирок, мають підвищений ризик збільшення або лише повільного зниження рівнів метотрексату. Стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати.

У деяких пацієнтів може також спостерігатись уповільнене виведення метотрексату без вказаних вище причин. Протягом 48 годин після введення препарату важливо перевіряти концентрацію метотрексату, оскільки можливе її збільшення може призвести до незворотної

токсичності.

Під час терапії (протягом перших 6 місяців – принаймні 1 раз на місяць, у подальшому – принаймні 1 раз на 3 місяці) проводити наступні дослідження:

Обстеження ротової порожнини і горла для виявлення змін слизових оболонок.

Аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів (*щодня або щотижня)*.

Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричиняти пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування метотрексатом слід негайно припинити і призначити симптоматичну підтримуючу терапію. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти лікарю про будь-які ознаки і симптоми, що свідчать про розвиток інфекції. При супутній терапії гематотоксичними препаратами (наприклад, лефлуномідом) необхідно ретельно стежити за кількістю лейкоцитів і тромбоцитів у крові.

Дослідження функції печінки. Особливу увагу необхідно приділяти виявленню ознак ушкодження печінки. Лікування метотрексатом не слід розпочинати або необхідно призупиняти у разі будь-яких відхилень результатів функціональних печінкових тестів або біопсії печінки.

Зазвичай показники нормалізуються протягом двох тижнів, після чого лікування за рішенням лікаря може бути продовжено.

Функціональні печінкові проби. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб встановити, чи можна за допомогою печінкових проб із серії біохімічних аналізів крові або шляхом визначення рівня пропептиду колагену III типу виявити гепатотоксичність із достатньою точністю. Такий аналіз дозволить диференціювати пацієнтів без жодних факторів ризику і хворих із факторами ризику, зокрема таких, які зловживали алкоголем до початку лікування; у яких відзначається стійке підвищення рівня печінкових ферментів; які мають захворювання печінки в анамнезі або сімейний анамнез спадкових захворювань печінки; які хворі на цукровий діабет, ожиріння; які мали раніше контакт з гепатотоксичними препаратами або хімічними речовинами, проходили тривале лікування метотрексатом або отримали його у сумарній дозі 1,5 г або більше.

Контроль печінкових ферментів у сироватці крові.

Повідомлялося про транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (до 2-3 разів вище верхньої межі норми) у 13-20 % пацієнтів. Таке підвищення зазвичай не вимагає зміни режиму дозування. Однак стійке підвищення рівня печінкових ферментів та/або зниження рівня альбуміну в сироватці крові може вказувати на тяжку гепатотоксичність.

У разі тривалого підвищення рівнів печінкових ферментів може знадобитися зниження дози метотрексату або його відміна. У будь-якому випадку пацієнтам з тривалим порушенням функції печінки прийом метотрексату слід припинити. Проби для визначення активності ферментів не дозволяють надійно прогнозувати розвиток ураження печінки, яке можна було б виявити морфологічними засобами, тобто навіть при нормальних рівнях трансаміназ, наявний фіброз можливо визначити лише за результатами гістологічного аналізу, або, рідше, наявний цироз печінки. У разі тривалого підвищення рівня печінкових ферментів слід розглянути можливість зменшення дози або додаткових перерв у курсах терапії.

Функціональні ниркові проби і дослідження сечі. Оскільки метотрексат виводиться переважно з сечею, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може спостерігатися підвищення концентрації метотрексату в крові, наслідком чого можуть бути тяжкі побічні реакції. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких можливі порушення функції нирок (наприклад, хворих літнього віку). Рекомендується контролювати рівні креатиніну, сечовини та електролітів на 2-й та 3-й день для виявлення будь-якого можливого порушення виведення метотрексату на ранній стадії. Це особливо важливо у разі супутньої терапії препаратами, що знижують екскрецію метотрексату, чинять несприятливу дію на нирки (зокрема НПЗП) або на систему кровотворення.

Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату. Рекомендовано провести процедури з олужнення сечі та збільшення діурезу.

Якщо є ознаки порушення функції нирок (наприклад, виражені небажані ефекти попередньої терапії метотрексатом або непрохідність сечових шляхів), необхідно визначити кліренс креатиніну. Якщо рівні креатиніну збільшуються, дозу слід зменшити. При рівнях креатиніну сироватки понад 2 мг/дл терапію метотрексатом проводити не слід. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку) слід часто проводити медичний огляд. Особливо це стосується прийому додаткових лікарських засобів, які негативно впливають на елімінацію метотрексату, викликають ураження нирок (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби) або можуть призводити до порушення кровотворення.

У разі наявності таких факторів ризику, як порушення функції нирок, включаючи легке порушення функції нирок, одночасне застосування нестероїдних протизапальних засобів не рекомендується.

Важливо перевіряти потенційні підвищені рівні діючої протягом 48 годин після прийому препарату, в іншому випадку може виникнути незворотна токсична дія метотрексату.

Дослідження дихальної системи. Можливий розвиток гострого або хронічного інтерстиціального пневмоніту, що часто супроводжується еозинофілією в крові, також повідомляли про летальні випадки. До типових симптомів, наявність яких необхідно перевіряти при кожному контрольному візиті, належать задишка, кашель (особливо сухий, непродуктивний кашель) та підвищення температури тіла. Пацієнтів необхідно повідомляти про ризик розвитку пневмоніту та попереджати про необхідність негайного звернення до свого лікаря при появі у них стійкого кашлю або задишки. Для пацієнтів із симптомами ураження легенів застосування метотрексату слід припинити і провести ретельне обстеження (у тому числі флюорографічне дослідження) з метою вилучення можливості інфекції. При підозрі на наявність захворювання легень, спричинене метотрексатом, слід розпочати лікування кортикостероїдами без відновлення терапії метотрексатом. Легеневі симптоми вимагають проведення швидкої діагностики та припинення лікування метотрексатом. Пневмоніт може виникнути на тлі будь-яких доз.

Гостра або хронічна інтерстиціальна пневмонія, що часто супроводжувалися еозинофілією та плевральним випотом, може виникати на будь-якому етапі терапії у тому числі при прийомі низьких доз. Такий стан не завжди повністю оборотний. Також повідомлялось про летальні випадки. Пацієнти мають бути повністю поінформовані про ризик розвитку пневмонії та мають звертатися негайно до лікаря у разі стійкого кашлю або утруднення дихання.

Крім того, повідомляли про легеневу альвеолярну кровотечу при застосуванні метотрексату за

ревматологічними та спорідненими показаннями. Ця кровотеча також може бути пов’язана з васкулітом та іншою коморбідною патологією. При підозрі на легеневу альвеолярну кровотечу необхідно провести швидке обстеження для підтвердження діагнозу.

Потенційно летальні опортуністичні інфекції, зокрема пневмонія *Pneumocystis-carinii*, можуть виникати на тлі лікування метотрексатом. При наявності у пацієнта симптомів порушень легеневих функцій слід брати до уваги можливість наявності пневмонії *Pneumocystis-carinii.*

Оскільки метотрексат *впливає на імунну систему*, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів із неактивними хронічними інфекціями (такими як оперізувальний лишай, туберкульоз, гепатит В або С) через їхню можливу активацію. У період лікування метотрексатом не слід проводити вакцинацію живими вакцинами.

Біопсія печінки

Користь від проведення біопсії печінки для контролю гепатотоксичності при ревматологічних та дерматологічних показаннях не підтверджена.

При тривалому лікуванні метотрексатом найбільш тяжких форм псоріазу, включаючи псоріатичний артрит, біопсію печінки слід проводити через ризик гепатотоксичності. Це необхідно, оскільки фіброз або цироз наявний навіть якщо результатів функціональних печінкових тестів у межах норми. Ці ураження часто можна виявити лише при біопсії.

Пацієнти без факторів ризику. Згідно з сучасними медичними знаннями, у проведенні біопсії печінки немає необхідності до досягнення накопиченої дози 1,0-1,5 г.

Пацієнти, які мають фактори ризику. Фактори ризику у першу чергу включають: зловживання алкоголем в анамнезі; стійке збільшення кількості ферментів печінки; анамнестична гепатопатія, що включає хронічний гепатит В або С; спадкова гепатопатія у родинному анамнезі та в другу чергу (з можливою нижчою значимістю): цукровий діабет; ожиріння; лікування гепатотоксичними препаратами або хіміопрепаратами.

Біопсія печінки

Оскільки незначний відсоток пацієнтів припиняє лікування з різних причин протягом 2-4 місяців, перша біопсія може бути проведена після першої фази. Біопсію слід проводити, коли передбачене довготривале лікування. Повторні біопсії печінки рекомендуються після досягнення накопиченої дози 1,0-1,5 г.

У проведенні біопсії печінки немає необхідності у наступних випадках: пацієнти літнього віку; пацієнти з гострими захворюваннями; пацієнти, яким протипоказане проведення біопсії печінки (такі як порушення серцевої діяльності, зміни параметрів коагуляції крові); пацієнти з невеликою тривалістю життя.

Якщо результат біопсії печінки свідчить тільки про незначні зміни (I, II, IIIa за шкалою Роуніка), терапію метотрексатом можна продовжувати при ретельному моніторингу стану пацієнтів. Прийом метотрексату слід припинити пацієнтам, у яких спостерігаються завищені показники печінкових проб, які відміняють біопсію печінки або пацієнтам, у яких дані біопсії печінки підтверджують помірні або тяжкі зміни (IIIb або IV за шкалою Роуніка).

При помірному фіброзі або цирозі прийом метотрексату слід припинити; при легкій формі

фіброзу повторну біопсію рекомендовано провести через 6 місяців. Менш серйозні результати перед початком терапії, а саме, зміна вмісту жирних кислот або незначне запалення воротної вени є відносно частими. Незважаючи на те, що ці незначні зміни зазвичай не є протипоказанням до початку терапії метотрексатом або її припинення, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Повідомляли про виникнення енцефалопатії/лейкоенцефалопатії при застосуванні метотрексату онкологічним пацієнтам, і їх виникнення не може бути виключено у пацієнтів, які отримували лікування за неонкологічними показаннями.

Діарея та виразковий стоматит можуть бути ознаками токсичної дії та вимагають припинення лікування через ризик розвитку геморагічного ентериту та летальних випадків внаслідок перфорації кишечнику.

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їхні похідні, можуть знижувати ефективність метотрексату.

Застосування дітям віком до 3 років не рекомендоване через відсутність достатніх даних стосовно ефективності та безпеки застосування препарату цій категорії пацієнтів.

При лікуванні метотрексатом можливе поновлення дерматиту, індукованого опроміненням, та сонячних опіків (ремісія побічних ефектів). Під час УФ-опромінення з одночасним застосуванням метотрексату можуть загострюватися прояви псоріазу.

У разі гострого лімфобластного лейкозу метотрексат може спричинити біль в епігастральній ділянці з лівого боку (запалення капсули селезінки через розпад лейкемічних клітин).

Таблетки Метотрексат «Ебеве» містять лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Метотрексат слід застосовувати з великою обережністю при лікуванні пацієнтів із мієлосупресією, порушеннями функції нирок, пептичною виразкою, виразковим колітом, виразковим стоматитом, діареєю, поганим загальним станом, а також при лікуванні маленьких дітей і людей літнього віку.

При наявності плеврального ексудату або асциту необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не призначати.

Стани, що призводять до зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищити токсичність метотрексату за рахунок підвищення рівня препарату в організмі. У цих випадках слід припинити застосування метотрексату до зникнення симптомів.

З особливою обережністю слід приймати метотрексат при інсулінозалежному цукровому діабеті та порушенні функції легенів.

Повідомляли про окремі випадки розвитку цирозу печінки на тлі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ.

Серйозні, іноді з летальним наслідком шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), в окремих

випадках відзначалися навіть після разового або тривалого прийому метотрексату.

Захисну терапію фолінатом кальцію (невідкладна терапія) слід проводити після терапії метотрексатом, починаючи з дози 100 мг/м^2 площі поверхні тіла. Залежно від дози метотрексату та тривалості інфузії необхідно вводити різні дози фолінату кальцію для захисту нормальних клітин від токсичної дії метотрексату.

Належну невідкладну терапію фолінатом кальцію слід розпочинати протягом 42-48 годин після введення метотрексату. Тому концентрацію метотрексату слід контролювати через 24, 48 та 72 годин та продовжувати контроль у разі необхідності з метою визначення тривалості періоду проведення невідкладної терапії фолінатом кальцію.

А при лікуванні псоріазу та псоріазного артриту проводити контроль концентрації метотрексату потрібно протягом двох перших тижнів – один раз на тиждень, протягом наступного місяця – кожні два тижні, потім – залежно від кількості лейкоцитів та стабільності стану пацієнта, принаймні один раз на місяць.

Застосування у пацієнтів літнього віку

При лікуванні пацієнтів літнього віку необхідна особлива обережність. За пацієнтами слід регулярно спостерігати на предмет виявлення ранніх ознак токсичності. Клінічна фармакологія метотрексату у пацієнтів літнього віку повністю не вивчена. Дозу метотрексату слід коригувати залежно від стану функції нирок та печінки. Дозу слід знизити зважаючи на літній вік. Для пацієнтів літнього віку (віком від 55 років) були розроблені частково модифіковані протоколи, наприклад, для лікування гострого лімфобластного лейкозу.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів, які застосовували метотрексат, переважно в поєднанні з іншими імуносупресивними препаратами. ПМЛ може мати фатальні наслідки. Це слід враховувати при диференційній діагностиці у пацієнтів з імунодефіцитом, у яких зафіксовано погіршення або поява нових неврологічних симптомів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у жінок

В період лікування метотрексатом жінкам не слід вагітніти. Необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід та слід виключити вагітність належними методами, такими як тест на вагітність. В період лікування тести на вагітність необхідно проводити за клінічної потреби (наприклад, після будь-якого перериву контрацепції). Жінкам репродуктивного віку слід отримати консультацію щодо попередження та планування вагітності.

Контрацепція у чоловіків

Немає даних щодо вмісту метотрексату у спермі. В дослідженнях на тваринах було виявлено генотоксичність метотрексату, тому ризик генотоксичного впливу на сперматозоїди не може бути повністю виключений. Обмежені клінічні дані не свідчать про підвищений ризик вад розвитку чи викидня після впливу невеликих доз метотрексату (менше 30 мг на тиждень) на організм батька. Даних недостатньо для оцінки ризику виникнення вад розвитку чи викидня після впливу більш високих доз на організм батька.

Як запобіжний захід, сексуально активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнершам рекомендується користуватися надійними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Чоловікам не слід бути донорами сперми в період лікування або протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність

Застосування метотрексату за неонкологічними показаннями в період вагітності протипоказане. Якщо пацієнтка все ж таки завагітніє в період лікування метотрексатом або протягом 6 місяців після закінчення лікування, її необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід. Також необхідно проводити ультразвукові дослідження для підтвердження нормального розвитку плоду.

В дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність метотрексату, особливо в I триместрі вагітності. Було виявлено тератогенну дію метотрексату, повідомляли про загибель плоду, викидні та/або вроджені аномалії (наприклад, вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи, центральної нервової системи та кінцівок).

Метотрексат є потужним тератогеном для людини. У разі впливу в період вагітності метотрексат підвищує ризик спонтанних викиднів, затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених вад розвитку.

· Спонтанні викидні були зареєстровані у 42,5% вагітних, які застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень), проти 22,5% у пацієнток, які застосовували інші препарати.

· Значні вроджені дефекти виникали у 6,6% живонароджених дітей, матері яких застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень) в період вагітності, проти приблизно 4% живонароджених дітей, матері яких застосовували інші препарати.

Недостатньо даних щодо застосування в період вагітності метотрексату в дозах понад 30 мг на тиждень, але очікується більш високий рівень спонтанних викиднів та вроджених вад розвитку.

При припиненні застосування метотрексату до зачаття повідомляли про нормальну вагітність.

Годування груддю

Оскільки метотрексат екскретується у грудне молоко та може спричинити токсичний вплив на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, метотрексат протипоказаний в період годування груддю. Якщо застосування препарату в період годування груддю є необхідним, годування груддю необхідно припинити перед початком терапії.

Репродуктивна функція

Оскільки метотрексат є генотоксичною речовиною, усім жінкам, які планують завагітніти,

рекомендовано звертатись до центрів генетичного консультування, бажано, ще до початку терапії.

Чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії.

Метотрексат негативно впливає на сперматогенез та оогенез і може призвести до порушення фертильності. Повідомлялося, що метотрексат може спровокувати олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею у людей під час і протягом деякого часу після лікування. В більшості випадків ці симптоми були оборотні після припинення терапії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Метотрексат чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. При лікуванні метотрексатом можуть спостерігатися такі побічні ефекти з боку центральної нервової системи як втомлюваність, сплутаність свідомості, сонливість; здатність керувати машинами та механізмами може порушуватись у поодиноких випадках. Ці порушення проявляються більшою мірою при поєднанні з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Метотрексат «Ебеве» має здійснюватися під наглядом лікаря-онколога, дерматолога або ревматолога, а також терапевта. Лікар повинен мати досвід лікування метотрексатом та знати про ризики, пов’язані з такою терапією. Ревматоїдні та дерматологічні захворювання

Важливі попередження щодо дозування метотрексат:

Для лікування ревматоїдних захворювань або шкірних захворювань метотрексат слід застосовувати **тільки один раз на тиждень**. Неправильне дозування може призвести до тяжких небажаних ефектів або навіть летального випадку.

Препарат приймати 1 раз на тиждень.

Лікарю, який виписує рецепт, слід позначити на рецепті день прийому препарату. Пацієнти мають бути проінформовані, що метотрексат слід застосовувати тільки **один раз на тиждень**. Бажано встановити фіксований день тижня як день введення метотрексату.

Метотрексат «Ебеве», слід приймати за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі.

Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі

Псоріаз. Рекомендована початкова доза дорослим становить 7,5 мг 1 раз на тиждень; альтернативно заплановану тижневу дозу можна розділити на три рази та прийняти протягом 24 годин (з інтервалом 12 годин).

Ревматоїдний артрит. Початкова доза дорослим становить 7,5 мг 1 раз на тиждень перорально. Зазвичай терапевтичний ефект досягається упродовж 6 тижнів з подальшим

поліпшенням стану пацієнта протягом наступних 12 тижнів або більше. При відсутності терапевтичного ефекту та ознак токсичності через 6-8 тижнів лікування тижневу дозу препарату можна поступово збільшувати на 2,5 мг. Пероральну дозу можна розділити на три прийоми з 12-годинними інтервалами один раз на тиждень. Щотижневий пероральний прийом, як правило, складається з 2-3 розділених доз, які приймаються з інтервалом приблизно 12 годин, а в інші дні тижня - перерва у прийомі препарату (наприклад, метотрексат приймається вранці в понеділок, ввечері в понеділок, вранці у вівторок, потім перерва у прийомі метотрексату до наступного тижня).

Щотижневу дозу можна також приймати один раз натщесерце. Їжу споживати після прийому препарату.

Звичайна оптимальна доза знаходиться в діапазоні від 7,5 до 15 мг і не повинна перевищувати 20 мг на тиждень. Введення доз, що перевищують 20 мг/тиждень, асоціюється зі значним зростанням токсичного впливу, особливо з пригніченням функцій кісткового мозку. При неефективності пероральної дози слід перейти на парентеральне застосування. Метотрексат вводять внутрішньом'язово або підшкірно. Такий шлях введення рекомендується пацієнтам, у яких недостатня абсорбція пероральної форми метотрексату, або пацієнтам, у яких погана переносимість пероральної форми.

Показано додаткове заміщення фолієвої кислоти 5 мг двічі на тиждень, за виключенням дня введення.

Зазвичай терапевтичний ефект виявляється після 4-8 тижнів терапії.

У разі відсутності терапевтичного ефекту через 8 тижнів лікування із застосуванням максимальної дози прийом метотрексату слід припинити. При досягненні терапевтичного ефекту підтримуюча доза препарату має бути знижена до найнижчого можливого рівня. Оптимальна тривалість лікування метотрексатом наразі не встановлена, проте попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років при застосуванні підтримуючих доз. Після припинення лікування препаратом симптоми хвороби можуть проявитися знову через 3-6 тижнів.

Як цитостатичний препарат.

Метотрексат можна застосовувати перорально у дозах до 30 мг/м^2, вищі дози необхідно вводити парентерально.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок

Метотрексат «Ебеве» необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок. Дози слід коригувати залежно від кліренсу креатиніну

Кліренс креатиніну (мл/хв.)	**% від стандартної дози**
>80	Повна доза
80	75
60	63
50	56
<50	протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)

Лікування пацієнтів із порушеннями функцій печінки

Метотрексат «Ебеве» призначати з великою обережністю (якщо це конче потрібно) пацієнтам зі значними порушеннями функцій печінки (наявними або в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат не можна застосовувати при рівні білірубіну > 85,5 мкмоль/л.

Лікування пацієнтів літнього віку

Оскільки з віком погіршується функція печінки та нирок, а також знижуються резерви фолатів, може бути доцільним зниження доз для пацієнтів літнього віку. Крім цього, за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати з метою виявлення ранніх ознак токсичності.

Пацієнти у яких наявний третій простір рідини в організмі (плевральний випіт, асцити):

Оскільки у пацієнтів з наявним третім простором рідини в організмі період напіввиведення метотрексату може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю, може виникнути потреба у зменшенні дози або, у деяких випадках, у припиненні введення метотрексату.

Спосіб застосування:

Для орального застосування.

Таблетки потрібно ковтати не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини (води, а не молочних продуктів).

Лікар вирішує питання щодо загальної тривалості лікування.

Діти.

Препарат застосовувати дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз (як підтримуюча терапія). Не рекомендується застосовувати дітям до 3 років, оскільки немає достатньої інформації щодо ефективності та безпеки препарату для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Післяреєстраційний досвід застосування метотрексату свідчить про те, що випадки передозування метотрексату відмічалися як після орального, так і після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.

Повідомлялось про передозування внаслідок випадкового введення протягом дня тижневої дози метотрексату, іноді з летальними наслідками. Найчастішими є переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення. Симптоми включають лейкоцитопенію, тромбоцитопенію, анемію, панцитопенію, нейтропенію, пригнічення кісткового мозку, запалення слизових оболонок, стоматит, утворення виразок у ротовій порожнині, нудоту, блювання, утворення виразок та кровотечі у шлунково-кишковому тракті. У деяких пацієнтів симптоми передозування були відсутні.

Повідомляли про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії. Також повідомляли про випадки передозування, що іноді мали летальні наслідки, при помилковому пероральному прийомі метотрексату щодня замість 1 разу на тиждень. Симптоми, що відзначались у таких випадках, у більшості стосувалися гематологічних чи шлунково-кишкових реакцій.

Лікування при передозуванні. Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат. Він нейтралізує побічні токсичні ефекти метотрексату.

У разі випадкового передозування кальцію фолінат слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово у дозі, що дорівнює або перевищує дозу метотрексату, не пізніше, ніж через 1 годину після застосування метотрексату. Потім вводити ще кілька доз кальцію фолінату, поки концентрація метотрексату у сироватці крові не стане нижчою за 10^{-7} моль. При зниженні рівня лейкоцитів при прийомі низьких доз метотрексату, наприклад, 6-12 мг, внутрішньовенну або внутрішньом'язову терапію кальцію фолінатом слід розпочинати якнайшвидше, з подальшим кількаразовим прийомом препарату (мінімум 4 рази) у таких же дозах з інтервалом 3-6 годин. У разі значного передозування може виникнути необхідність у гідратації організму та підлужування сечі для запобігання випаданню осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових канальцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату дозволяє інтенсивний інтермітуючий гемодіаліз з використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»).

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, поліартричними формами ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичним артритом або псоріазом введення фолієвої або фолінової кислоти може зменшити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, запалення слизової оболонки порожнини рота, випадання волосся і збільшення рівня печінкових ферментів), див. розділ 4.5. Перед застосуванням продуктів фолієвої кислоти рекомендується провести моніторинг рівня вітаміну B_{12}, оскільки фолієва кислота може маскувати дефіцит вітаміну B_{12}, особливо у дорослих віком старше 50 років.

Побічні реакції.

Частота та ступінь тяжкості побічних реакцій залежить від дози, способу застосування та тривалості лікування лікарським засобом Метотрексат «Ебеве». Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низькій дозі і на будь-якому етапі терапії, необхідний ретельний контроль з боку лікаря.

Більшість побічних реакцій є оборотними при їх виявленні на ранній стадії. Однак в дуже рідкісних випадках деякі з тяжких побічних реакцій, названих нижче, можуть призвести до раптового летального наслідку.

При виникненні побічних реакцій слід зменшити дозу, якщо це необхідно, залежно від тяжкості та інтенсивності, або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю, за умови ретельної оцінки необхідності терапії та підвищеної пильності щодо можливого рецидиву токсичного впливу.

Мієлосупресія та запалення слизової оболонки, як правило, є дозолімітуючими токсичними ефектами. Їх тяжкість залежить від дози, способу і тривалості застосування метотрексату. Запалення слизової оболонки виникає приблизно через 3–7 днів після застосування

метотрексату, лейкопенія та тромбоцитопенія виникає через 5–13 днів після застосування метотрексату. Мієлосупресія та запалення слизової оболонки зазвичай минають протягом 14 днів у пацієнтів з непорушеними механізмами виведення.

Найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як тромбоцитопенія, лейкопенія, головний біль, запаморочення, кашель, анорексія, діарея, біль у животі, нудота, блювання, запалення та виразки слизової оболонки порожнини рота та горла (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну, зниження кліренсу креатиніну, втома та нездужання.

Виразки слизової оболонки порожнини рота зазвичай є першими клінічними ознаками токсичності.

При оцінці побічних ефектів їх частота визначається наступним чином:

Дуже часті: ≥ 1/10; часті: ≥1/100, <1/10; нечасті: ≥1/1000, <1/100; поодинокі: ≥1/10000, <1/1000; рідкісні: <1/10000; частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Часті: оперізувальний лишай; нечасті: опортуністичні інфекції, які можуть мати летальні наслідки; поодинокі: сепсис (включаючи летальні наслідки); рідкісні: гепатит, спричинений вірусом простого герпесу, криптококовий мікоз, гістоплазмоз, цитомегаловірусні інфекції (в т.ч. пневмонія), розсіяне ураження вірусом простого герпесу, нокардіоз, пневмонія, спричинена вірусом *pneumocystis jirovecii**; частота невідома: пневмонія, реактивація гепатиту В, загострення гепатиту С.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Нечасті: злоякісна лімфома*.

*Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи**

Дуже часті: тромбоцитопенія, лейкопенія; часті: анемія, панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз; поодинокі: мегалобластична анемія; рідкісні: апластична анемія, еозинофілія, нейтропенія, лімфаденопатія (частково оборотна) та лімфопроліферативні розлади (частково оборотні).

Порушення з боку імунної системи

Нечасті: алергічні реакції аж до анафілактичного шоку, імуносупресія; рідкісні: гіпогамаглобулінемія.

Порушення обміну речовин і харчування

Нечасті: цукровий діабет.

Психічні розлади

Нечасті: депресія; поодинокі: коливання настрою, інколи безсоння, минуще порушення сприйняття.

Порушення з боку нервової системи

Дуже часті: головний біль, запаморочення; часті: сонливість, парестезії; нечасті: геміпарез, сплутаність свідомості; поодинокі: парез, розлади мовлення, включаючи дизартрію і афазію, лейкоенцефалопатія; рідкісні: втома м’язів та біль у кінцівках, порушення смаку (металевий присмак), гострий асептичний менінгіт (параліч, блювання), синдром ураження черепного нерва; частота невідома: нейротоксичність, арахноїдит, параплегія, ступор, атаксія, деменція, збільшення тиску спинномозкової рідини.

Порушення з боку органів зору

Часті: кон’юнктивіт; поодинокі: порушення зору (частково тяжка форма), тяжкий тромбоз вени сітківки; рідкісні: періорбітальний набряк, блефарит, сльозотеча, світлобоязнь, минуща сліпота, втрата зору.

Порушення з боку серця

Рідкісні: перикардит, ексудативний перикардит, тампонада порожнини перикарда.

Порушення з боку судинної системи

Нечасті: васкуліт, алергічний васкуліт; поодинокі: артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз ретинальних вен).

*Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння**

Дуже часті: кашель; часті: легеневі ускладнення через інтерстиціальний альвеоліт/пневмонію, які можуть мати летальний наслідок (незважаючи на дозу або тривалість лікування метотрексатом); нечасті: легеневий фіброз, плевральний випіт; поодинокі: фарингіт, зупинка дихання, легенева емболія; рідкісні: хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, астмоподібні реакції з кашлем, задишкою та патологічним результатом тесту легеневої функції; частота невідома: біль у грудях, гіпоксія, носові кровотечі, легенева альвеолярна кровотеча.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту**

Дуже часті: втрата апетиту, діарея (особливо протягом перших 24–48 годин після введення метотрексату), біль у животі, нудота, блювання, запалення та виразки слизової оболонки порожнини рота та горла (особливо протягом перших 24–48 годин після введення метотрексату); нечасті: шлунково-кишкові виразки і кровотечі, панкреатит; поодинокі: ентерит, гінгівіт, мелена; рідкісні: гематемез; частота невідома: неінфекційний перитоніт, токсичний мегаколон, перфорація товстої кишки, глосит.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи**

Дуже часті: збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази та білірубіну; нечасті: гепатотоксичність, жирові перетворення печінки, хронічний фіброз печінки і цироз печінки, зниження сироваткового альбуміну; поодинокі: гострий гепатит; рідкісні: гострий некроз печінки, гостре захворювання печінки, печінкова недостатність (також див. інформацію щодо біопсії печінки в розділі «Особливості застосування»).

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини**

Дуже часті: алопеція; часті: екзантема, еритема, свербіж, виразки на шкірі; нечасті: тяжкі

токсичні прояви: герпетичний шкірний висип, синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)*, кропив’янка, посилення пігментації шкіри, нодульоз, болісні ерозії псоріазу, порушення загоєння ран, реакції світлочутливості; поодинокі: акне, петехії, екхімоз, мультиформна еритема, еритематозні висипання на шкірі, посилення пігментації нігтів, оніхолізис; рідкісні: фурункульоз, телеангіектазія, гостра пароніхія; частота невідома: шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), дерматит, гідраденіт.

Порушення з боку скелетно-м’язової системи і сполучної тканини

Нечасті: артралгія, міалгія та остеопороз; поодинокі: перелом у зв’язку з напруженням; частота невідома: остеонекроз, остеонекроз щелепи (вторинний до лімфопроліферативних розладів).

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів**

Дуже часті: зниження кліренсу креатиніну; нечасті: нефропатія, ниркова недостатність, цистит з виразкою (з гематурією), порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія; поодинокі: гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, азотемія; рідкісні: гематурія, протеїнурія.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани

Нечасті: вроджені вади у плода; поодинокі: аборт; рідкісні: загибель плоду.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасті: вагінальні виразки та запалення; поодинокі: минуща олігоспермія; рідкісні: порушення овогенезу/сперматогенезу*, безпліддя*, порушення менструального циклу, втрата лібідо, імпотенція, виділення з піхви, гінекомастія; частота невідома: еректильна дисфункція.

Загальні порушення та зміни в місці введення

Дуже часті: виснаження, нездужання; нечасті: лихоманка*; рідкісні: озноб.

*Інформацію про тяжкі побічні реакції див. в розділі «Особливості застосування».

У поодиноких випадках повідомляли про тяжке прогресуюче пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз, апластична анемія. Лімфаденопатія, лімфопроліферативні захворювання (частково оборотні), еозинофілія та нейтропенія. Першими ознаками небезпечних для життя ускладнень можуть бути: підвищення температури, біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, скарги, подібні до таких, що виникають при грипі, сильна втомлюваність, носова кровотеча та крововиливи у шкіру. Слід негайно припинити прийом метотрексату при значному зниженні кількості еритроцитів.

Інші побічні реакції: вертиго, судоми, лейкопатія, патологічні зміни легеневих функціональних тестів, легеневі ускладнення внаслідок інтерстиціального альвеоліту, пневмоніту та летальні випадки (симптоми можуть включати: погане самопочуття, ускладнення дихання, що переходить до задишки у стані спокою, біль у грудях), хронічні обструктивні захворювання легень, гематамезис, збільшення білірубіну, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, гематурія, тяжкі токсичні реакції з боку шкіри, порушення загоювання ран.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 2,5 мг: по 10 таблеток у блістері; по 5 або 10 блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 5 мг: по 10 таблеток у блістері; по 2 або 5 блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 10 мг: по 10 таблеток у блістері; по 1 або 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Гаупт Фарма Амарег ГмбХ/Haupt Pharma Amareg GmbH.

або:

Салютас Фарма ГмбХ/Salutas Pharma GmbH.

Гаупт Фарма Амарег ГмбХ/Haupt Pharma Amareg GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія/Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Донаустауфер 378, 93055, Регенсбург, Німеччина/Donaustaufer Str. 378, 93055, Regensburg,

Germany.

Або:

Отто-вон-Гюріке-Алеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина/Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Germany.

Донаустауфер 378, 93055, Регенсбург, Німеччина/Donaustaufer Str. 378, 93055, Regensburg, Germany.