

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МЕТОТРЕКСАТ «ЕБЕВЕ»**  
**(МЕТНОТРЕХАТ «ЕВЕВЕ»)**

**Склад:**

*діюча речовина:* methotrexate;

1 мл розчину містить 10 мг метотрексату;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий жовтий розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Протиревматичний препарат для лікування хронічних, запальних ревматичних хвороб і поліартритних форм ювенільного ідіопатичного артрити.

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти, як антиметаболіт належить до класу цитотоксичних речовин. Він діє шляхом конкурентного пригнічення ферменту дигідрофолатредуктази, тим самим пригнічуючи синтез ДНК. Дотепер немає чітких даних щодо того, чи пов'язана ефективність метотрексату в лікуванні псоріазу, псоріатичного артрити та хронічного поліартрити з протизапальним або імунодепресивним ефектом, а також як позаклітинні концентрації аденозину сприяють цим ефектам.

*Фармакокінетика.* Приблизно 50 % метотрексату зв'язується в сироватці з білками плазми. Після розподілу метотрексат накопичується переважно в печінці, нирках та селезінці у вигляді поліглютаматів, які можуть зберігатися протягом тижнів та місяців. При застосуванні в низьких дозах у цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату. Кінцевий період напіввиведення в середньому становить 6-7 годин і залежно від дози та стану пацієнта може значно коливатися (3-17 годин). У пацієнтів із третьою камерою розподілу (плевральним випотом, асцитом) період напіввиведення метотрексату може бути до 4 разів більшим.

Приблизно 10 % прийнятої дози метотрексату метаболізується в печінці. Основний метаболіт – 7-гідроксиметотрексат.

Виведення відбувається головним чином у незмінену стані, в основному нирками шляхом клубочкової фільтрації і активної канальцевої секреції у проксимальних канальцях.

Приблизно 5-20 % метотрексату і 1-5 % 7-гідроксиметотрексату виводяться з жовчу. Спостерігається добре виражена ентерогепатична циркуляція.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок виведення метотрексату відбувається значно повільніше.

Невідомо, чи впливають порушення функції печінки на виведення препарату.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Метотрексат «Ебе́ве» призначається для лікування:

- активного ревматоїдного артрити у тяжкій формі у дорослих;
- поліартритних форм активного ювенільного ідіопатичного артрити у тяжкій формі у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ);
- псоріазу вульгарного генералізованого у тяжкій формі, особливо бляшкового типу, та псоріатичного артрити у дорослих пацієнтів у разі недостатньої ефективності традиційних видів терапії.

**Протипоказання.**

- Гіперчутливість до метотрексату або до інших компонентів препарату.

- Значні порушення функції печінки (рівень білірубіну > 85,5 мкмоль/л).
- Зловживання алкоголем.
- Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).
- Наявні порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад туберкульоз або ВІЛ).
- Виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту.
- Вагітність і період годування груддю.
- Вакцинація живими вакцинами в період лікування метотрексатом.

### ***Особливі заходи безпеки.***

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поведінки з цитотоксичними речовинами. Необхідно вживати заходів для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промивають великою кількістю води. Для усунення тимчасового відчуття печіння можна користуватись пом'якшувальним кремом для рук. При наявності загрози абсорбції великої кількості метотрексату, незалежно від шляху абсорбції, необхідне лікування із застосуванням лейковорину. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.

У разі амбулаторного застосування не слід виливати залишки препарату в каналізацію або викидати їх з іншими відходами.

### ***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. При лікуванні метотрексатом пацієнтів, які приймають інші гепато- і гематотоксичні препарати (наприклад лефлуномід/метамізол), необхідна особлива обережність. При комбінованій терапії метотрексатом і лефлуномідом частота розвитку панцитопенії і гепатотоксичних ефектів збільшується. Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

*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 кишечника 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 підвищуватись його концентрація в сироватці крові та посилюватись токсична дія на систему кровотворення і травний тракт. Ципрофлоксацин також знижує каналцеву секрецію у нирках, тому застосування метотрексату з цим антибіотиком має проходити під ретельним наглядом.

*Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли та НПЗП*

Пробенецид, слабкі органічні кислоти (наприклад, петльові діуретики) та піразоли (фенілбутазон) можуть уповільнювати виведення метотрексату, внаслідок чого може зростати його концентрація в сироватці крові і посилюватись гематологічна токсичність. Ризик токсичних ефектів також зростає у разі комбінованого застосування метотрексату в низьких дозах і НПЗП або саліцилатів.

*Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок*

При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на кістковий мозок (такими як сульфонамід, триметроприм/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, триметропримом/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватись. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з наявним дефіцитом фолієвої кислоти в організмі.

*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 із 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 в поодиноких випадках.

#### *Інгібітори протонного насоса*

При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонної помпи (наприклад, омепразолу, пантопразолу або лансопразолу) може спостерігатися зниження чи затримка ниркового кліренсу метотрексату. Пантопразол може інгібувати ниркову елімінацію метаболіту 7-гідроксиметотрексату, що в одному випадку супроводжувалося розвитком міалгії та тремору. Слід, по можливості, уникати одночасного застосування інгібіторів протонної помпи з метотрексатом у високих дозах. Ці препарати слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю.

#### *Напої, які містять кофеїн, теофілін*

Під час лікування метотрексатом необхідно уникати надмірного вживання напоїв, які містять кофеїн (кави, солодких напоїв, які містять кофеїн, чорного чаю) а також теофілін, оскільки ефективність метотрексату може знижуватись.

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 було відмічено значне підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові. Повідомлялося про взаємодію між лефлуномідом і метотрексатом (з розвитком цирозу печінки, скелетно-м'язових інфекцій та зниженням кількості тромбоцитів). Одночасне застосування з лефлуномідом може збільшити ризик розвитку панцитопенії. Метотрексат призводить до збільшення рівню меркаптопуринів у плазмі. Відповідно, при даних комбінаціях можлива необхідність корекції дози. Необхідно з обережністю застосовувати метотрексат у комбінації з імуномодуляторами при проведенні ортопедичних операцій, коли вразливість до інфікування збільшується. Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, протизапальні засоби для перорального застосування, тетрацикліни, похідні амідопірину, сульфонаміди та р-амінобензойна кислота витісняють метотрексат зі зв'язків з альбуміном сироватки крові, внаслідок чого зростає біологічна доступність останнього (опосередковане збільшення дози).

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

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

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 та стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.

Колестирамін може підсилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання в процес ентерогепатичної циркуляції.

При застосуванні метотрексату в комбінації з іншими лікарськими засобами цитостатичної дії слід враховувати уповільнене виведення метотрексату.

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

#### **Особливості застосування.**

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 дітей і пацієнтів літнього віку. Серед пацієнтів літнього віку були зареєстровані випадки летальних наслідків при випадковому введенні протягом дня тижневої дози препарату.

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

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит) лікування метотрексатом слід призупинити, оскільки у разі продовження терапії можливий розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, які становлять загрозу для життя пацієнта.

Під час терапії метотрексатом пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів необхідно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих запобіжних заходів.

Введення дозами, що перевищують 20 мг на тиждень, асоціюється зі значним зростанням токсичного впливу, особливо з пригніченням функцій кісткового мозку.

Слід не допускати потрапляння метотрексату на шкіру та слизові оболонки. У разі контакту забруднену ділянку слід промити великою кількістю води.

*Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи*

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно провести аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів, білірубину, альбуміну сироватки, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки і функціональні ниркові тести. При наявності клінічних показань призначають дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту.

Під час лікування метотрексатом (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 протягом наступних 6 місяців і не рідше, ніж кожні 3 місяці надалі; при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень) проводять нижчезазначені дослідження:

*Обстеження ротової порожнини і горла* для виявлення змін слизових оболонок.

*Аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів* Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричинити пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів чи тромбоцитів лікування метотрексатом негайно припиняють і призначають симптоматичну підтримуючу терапію. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти лікаря 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. При проведенні довготривалої терапії із застосуванням метотрексату необхідне проведення *біопсії кісткового мозку*.

*Функціональні печінкові проби.* 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. При застосуванні метотрексату за ревматологічними показаннями немає підстав для проведення біопсії печінки з метою моніторингу гепатотоксичної дії препарату. При лікуванні хворих на псоріаз необхідно оцінювати доцільність проведення біопсії печінки до або в процесі лікування метотрексатом, виходячи із сучасних наукових рекомендацій. При такій оцінці необхідно диференціювати пацієнтів без факторів ризику і пацієнтів групи ризику (наприклад тих, які раніше зловживали алкоголем, у яких стійко підвищений рівень активності печінкових ферментів, наявні захворювання печінки в анамнезі, спадкові захворювання печінки в сімейному анамнезі, хворих на цукровий діабет, пацієнтів з надмірною масою тіла, а також тих, які раніше приймали гепатотоксичні препарати або контактували з гепатотоксичними хімічними речовинами).

Повідомлялося про транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (до 2-3 разів вище верхньої межі норми) у 13-20 % пацієнтів. У разі стійкого підвищення активності печінкових ферментів необхідно знижувати дози або припиняти лікування метотрексатом.

Проби для визначення активності ферментів не дають змоги надійно прогнозувати морфологічні зміни внаслідок гепатотоксичного впливу, тобто навіть при нормальних рівнях трансаміназ наявний фіброз можна визначити лише за результатами гістологічного аналізу або, рідше, – наявний цироз печінки.

Необхідні подальші дослідження для визначення того, чи є серійні біохімічні тести печінки або тести на

визначення вмісту пропептиду колагену III типу достатніми для своєчасного виявлення гепатотоксичного впливу. Подібні оцінки повинні бути диференційованими, із урахуванням відсутності або наявності факторів ризику у пацієнта, таких, наприклад, як зловживання в минулому алкоголем, стійке підвищення вмісту печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, наявність спадкових захворювань печінки у членів сім'ї, цукровий діабет, ожиріння та попереднє лікування гепатотоксичними лікарськими засобами або контакт із гепатотоксичними хімікатами, або тривала терапія із застосуванням метотрексату, або отримання цих препаратів сукупними дозами 1,5 г та більше. При стійкому збільшенні активності печінкових ферментів слід розглянути доцільність зменшення дози або відміни подальшої терапії. Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, в період лікування препаратом не слід без нагальної потреби призначати інші гепатотоксичні препарати. Також необхідно уникати або значною мірою обмежити вживання алкоголю. Особливо ретельно контролювати рівні печінкових ферментів потрібно у пацієнтів, які одержують супутню терапію іншими гепатотоксичними і гематотоксичними препаратами (зокрема лефлуномідом).

Метотрексат може спричинити реактивацію інфекції гепатиту В або її ускладнення, в деяких випадках з летальними наслідками. Деякі випадки реактивації гепатиту В мали місце після відміни метотрексату. Особлива обережність потрібна при проведенні терапії пацієнтам із інсулінозалежним цукровим діабетом, оскільки є повідомлення про окремі випадки розвитку цирозу печінки на тлі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ.

*Функціональні ниркові проби і дослідження сечі.* У разі підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові необхідно зменшити дозу препарату. У разі підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові до рівня понад 2 мг/мл подальшу терапію із застосуванням метотрексату проводити не слід. Оскільки метотрексат виводиться переважно із 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 літніх хворих). Це особливо важливо у разі супутньої терапії препаратами, що знижують екскрецію метотрексату, чинять несприятливу дію на нирки (зокрема НПЛЗ) або на систему кровотворення. Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату. Рекомендовано збільшення лужності сечі та форсований діурез.

*Дослідження дихальної системи.* Необхідно уважно стежити за симптомами можливого розвитку порушень функції легень і у разі потреби призначати відповідні дослідження. Легеневі захворювання вимагають швидкої діагностики і відміни метотрексату. Поява в період лікування метотрексатом відповідної симптоматики (особливо сухого непродуктивного кашлю) або розвиток неспецифічного пневмоніту можуть свідчити про потенційну небезпеку ураження легень. У таких випадках метотрексат відміняють і ретельно обстежують хворого. Хоча клінічна картина може варіювати, у типового пацієнта з легеневим захворюванням, спричиненим застосуванням метотрексату, спостерігається підвищення температури тіла, кашель із ядухою, гіпоксемія, а також легеневі інфільтрати на рентгенівських знімках. При диференціальній діагностиці необхідно виключати інфекційні захворювання. Ураження легень може розвиватися при лікуванні метотрексатом у будь-яких дозах. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, не завжди є повністю оборотними. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, такі як пневмоніт, можуть починатись раптово та на будь-якому етапі терапії, не завжди минають повністю та спостерігались при застосуванні метотрексату в усіх терапевтичних дозах (у тому числі в низьких дозах по 7,5 мг/тиждень). У разі захворювання легень, спричиненого метотрексатом, слід почати кортикостероїдну терапію. У подальшому терапія із застосуванням метотрексату не поновлюється.

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмодіоз, пневмонія, що може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушень легневих функцій слід брати до уваги можливість наявності плазмодіозної пневмонії.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з 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.

Метотрексат може підвищувати ризик розвитку новоутворень (переважно лімфом). Злоякісні лімфоми можуть розвиватися і в пацієнтів, які одержують метотрексат у низьких дозах. В таких випадках препарат відмінюють. Якщо спонтанної регресії лімфоми не спостерігається, призначають терапію цитотоксичними препаратами.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини в порожнинах організму («третьої простір»), таким як асцит або плевральний випіт, тривалість періоду напіввиведення метотрексату із плазми крові збільшується. Необхідне усунення плеврального випоту або асциту до початку терапії із застосуванням метотрексату.

Порушення, що є причиною зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищувати токсичний вплив метотрексату внаслідок збільшення його концентрації. В таких випадках подальше проведення терапії слід тимчасово перервати до усунення таких симптомів. Дуже важливо виявити пацієнтів із можливим збільшенням концентрації метотрексату протягом 48 годин після введення, оскільки токсичний вплив метотрексату може бути необоротним. Діарея та виразковий стоматит можуть бути проявами токсичного впливу та вимагають тимчасового припинення подальшої терапії, інакше можливий геморагічний ентерит та летальний наслідок через перфорацію стінки кишечника.

У разі кривавої блювоти, чорного кольору випорожнень або наявності в випорожненнях крові подальшу терапію слід відмінити.

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати ефективність терапії із застосуванням метотрексату.

До початку лікування Метотрексатом «Ебеве» необхідно виключити вагітність. Метотрексат чинить ембріотоксичну і тератогенну дію, а також може спричинити аборт. У період лікування метотрексатом порушується сперматогенез і овогенез, що може призвести до порушення фертильності. Ці ефекти є оборотними після припинення терапії препаратом. Жінкам і чоловікам репродуктивного віку слід користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом. Лікар повинен інформувати пацієнтів репродуктивного віку та їхніх партнерів про можливий несприятливий вплив метотрексату на плід.

*Токсичний вплив на шкіру.* У зв'язку з ризиком розвитку реакцій фототоксичності пацієнтам слід уникати сонячного опромінення та відвідувань солярію. Серйозні, іноді з летальним наслідком, шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), відмічалися після разового або тривалого прийому метотрексату.

Добре відомі загрозові для життя наслідки інтратекального введення метотрексату, тому в кожному індивідуальному випадку необхідно оцінювати співвідношення ризику і очікуваної користі від терапії. При появі перших ознак серйозних побічних ефектів препарат відмінюють.

Внутрішньовенне введення метотрексату може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

*Застосування препарату у високих дозах.* При проведенні терапії із застосуванням метотрексату у високих дозах необхідне одночасне введення фолінової кислоти. Концентрація метотрексату в сироватці крові є важливим показником для визначення належної тривалості введення фолінової кислоти. Через сорок вісім годин після початку інфузії слід визначати залишковий рівень метотрексату. Якщо залишковий рівень метотрексату  $\epsilon < 0,5$  мкмоль/л, подальше введення фолінової кислоти не потрібне.

Розчини для інфузій з концентрацією метотрексату 0,1 мг/мл або 3 мг/мл, приготовані шляхом розведення Метотрексату «Ебеве» 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози, 10 % розчином глюкози, а також лактатним розчином Рінгера, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання в захищеному від світла місці при температурі  $5 \pm 3$  °C або при кімнатній температурі (20-25 °C). З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи та кінцівок), тому застосування метотрексату протипоказане у період вагітності. У жінок репродуктивного віку вагітність слід виключити належними методами, такими як тест на вагітність, до початку лікування метотрексатом.

Пацієнтам репродуктивного віку (і жінкам, і чоловікам) та їх партнерам слід користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом шести місяців після закінчення терапії Метотрексатом «Ебеве». Якщо пацієнтка або партнерша чоловіка, який лікується метотрексатом, все ж таки завагітніла, необхідно проконсультуватися з фахівцями щодо ризику несприятливого впливу метотрексату на плід.

Оскільки метотрексат є генотоксичною речовиною, усім жінкам, які планують завагітніти, рекомендовано звертатися до центрів генетичного консультування, бажано, ще до початку терапії, а чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії.

Метотрексат екскретується у грудне молоко, тому годування груддю під час лікування препаратом необхідно припинити.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*  
При лікуванні метотрексатом можуть спостерігатися такі побічні ефекти з боку ЦНС, як стомлюваність і сплутаність свідомості. Метотрексат «Ебеве» чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### *Лікування хворих на ревматоїдний артрит та псоріаз*

Лікування Метотрексатом «Ебеве» необхідно здійснювати під наглядом лікаря-ревматолога або дерматолога, а також терапевта. Препарат вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

#### *Дози для дорослих, хворих на ревматоїдний артрит*

Рекомендована початкова доза – 7,5 мг метотрексату 1 раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Зазвичай терапевтичний ефект виявляється після 4-6 тижнів терапії. Якщо після 6-8 тижнів лікування ознак поліпшення, а також ознак токсичних ефектів немає, дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг на тиждень. Зазвичай оптимальна тижнева доза становить 7,5-15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу 25 мг на тиждень. Якщо після 8 тижнів лікування у максимальній дозі ефекту немає, метотрексат слід відмінити. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжують у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі. Оптимальна тривалість терапії метотрексатом поки що не визначена, однак попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років у разі продовження підтримуючої терапії. Після припинення лікування метотрексатом симптоми хвороби можуть повертатися через 3-6 тижнів.

#### *Дози для хворих на псоріаз і псоріатичний артрит*

Рекомендується пробне парентеральне введення 5-10 мг метотрексату за 1 тиждень до початку терапії з метою виявлення ідіосинкразійних небажаних ефектів. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг метотрексату 1 раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Дозу можна поступово збільшувати, однак не слід перевищувати максимальну тижневу дозу 30 мг метотрексату. Зазвичай терапевтичний ефект виявляється приблизно після 2-6 тижнів терапії. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжують у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі.

#### *Дозування для дітей віком до 16 років, що страждають на поліартритні форми ювенільного ідіопатичного артриту*

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень. У разі недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла/тиждень.

При ювенільному ідіопатичному артриті препарат застосовують тільки внутрішньом'язово, оскільки немає достатніх даних щодо підшкірного та внутрішньовенного застосування дітям.

#### *Тривалість та спосіб застосування*

Метотрексат «Ебеве» у попередньо заповнених шприцах придатний для самовведення пацієнтом. У цьому випадку рекомендується проведення інструктажу з боку лікаря.

Лікар вирішує питання щодо загальної тривалості лікування.

При переході від перорального до парентерального застосування може виникнути потреба у зниженні дози через різну біодоступність метотрексату після перорального застосування.

Можливим є додавання фолієвої кислоти згідно з поточними терапевтичними керівництвами.

### *Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок*

Метотрексат «Ебеве» необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок. Дозу коригують залежно від кліренсу креатиніну (при кліренсі > 50 мл/хв знижувати дозу немає потреби, при кліренсі 20-50 мл/хв дозу знижують на 50 %, а при кліренсі < 20 мл/хв метотрексат не слід призначати).

### *Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки*

Метотрексат «Ебеве» необхідно з великою обережністю призначати (якщо це конче потрібно) пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними чи в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат не можна застосовувати при рівні білірубіну 8,5 мкмоль/л.

### *Лікування літніх пацієнтів*

Оскільки з віком погіршується функція печінки та нирок, а також знижуються резерви фолатів, може бути доцільним зниження доз для літніх пацієнтів.

### *Діти.*

Рекомендації щодо застосування дітям наведено у розділі «Спосіб застосування та дози».

### **Передозування.**

**Симптоми передозування.** Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи. Симптомами є лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, мукозит, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювання, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі. У деяких пацієнтів ознаки передозування можуть бути відсутні. Повідомлення про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

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

У разі випадкового передозування кальцію фолінат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язовою дозі, що рівна або вища за дозу метотрексату, не пізніше ніж через годину після застосування метотрексату. Потім вводять ще кілька доз кальцію фолінату, доки концентрація метотрексату в сироватці крові не стане нижчою за  $10^{-7}$  моль/л.

У разі значного передозування може виникнути необхідність у гідратації організму та підлужуванні сечі для запобігання випадінню осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу із використанням діалізаторів з високою проникністю («high-flux»).

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, ювенільним ідіопатичним артритом, псоріатичним артритом або псоріазом введення фолієвої або фолінової кислоти може знизити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, запалення слизової оболонки порожнини рота, випадіння волосся і збільшення рівня печінкових ферментів), див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Перед застосуванням продуктів фолієвої кислоти рекомендується провести моніторинг рівня вітаміну B<sub>12</sub>, оскільки фолієва кислота може маскувати існуючий дефіцит вітаміну B<sub>12</sub>, особливо у дорослих віком понад 50 років.

### **Побічні реакції.**

Частота і тяжкість побічних реакцій, як правило, залежать від дози, способу застосування та тривалості лікування метотрексатом. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низькій дозі і на будь-якому етапі терапії, необхідний постійний нагляд з боку лікаря. Більшість побічних реакцій є оборотними, у разі виявлення на ранній стадії. Однак, деякі з тяжких побічних реакцій, названих нижче, можуть рідко призвести до раптового літального наслідку.

При виникненні побічних реакцій залежно від тяжкості та інтенсивності слід зменшити дозу, якщо це необхідно або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю, з ретельною оцінкою необхідності терапії та підвищеною пильністю через можливий рецидив токсичного впливу.



Частоту нижчеперелічених побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* нечасто – оперізуючий лишай; рідко – сепсис; дуже рідко – гепатит спричинений вірусом простого герпесу, частота невідома – опортуністичні інфекції, які можуть бути летальними, включаючи сепсис з летальним наслідком, нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, інфекції спричинені вірусом простого герпесу, цитомегаловірусні інфекції включаючи пневмонію, реактивація інфекції гепатиту В та ускладнення гепатиту С.

*Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кістки та поліпи):* нечасто – злоякісні новоутворення, які зменшувались в ряді випадків після припинення лікування метотрексатом.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* часто – лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія; нечасто – панцитопенія, зниження гемопоезу, агранулоцитоз; рідко – мегалобластна анемія; дуже рідко – апластична анемія, тяжкі форми мієлосупресії; частота невідома – лімфаденопатія та лімфопроліферативні розлади, частково оборотні, еозинофілія, нейтропенія.

Першими ознаками таких загрозливих для життя реакцій можуть бути: гарячка, біль у горлі, виразки слизових оболонок ротової порожнини, грипоподібний синдром, виснаженість, носові кровотечі та крововиливи у шкіру. При значному зниженні вмісту формених елементів крові подальшу терапію із застосуванням метотрексату слід відмінити негайно.

*З боку імунної системи:* нечасто – алергічні реакції, анафілактичний шок; дуже рідко – гіпогаммаглобулінемія; частота невідома – алергічний васкуліт, лихоманка (необхідне уточнення щодо бактеріальної чи грибкової септицемії), імуносупресія

*Порушення обміну речовин і харчування:* нечасто – діабетичний метаболічний синдром.

*Психічні розлади:* нечасто – депресія; рідко – коливання настрою, мінущі розлади чутливості.

*Порушення з боку нервової системи:* часто – головний біль, втома, сонливість, парестезії; нечасто – судоми, енцефалопатія/лейкоенцефалопатія (у разі парентерального застосування), геміпарез, запаморочення, сплутаність свідомості; рідко – парез, розлади мови, включаючи дизартрію і афазію; дуже рідко – міастенія, біль у кінцівках, порушення смаку (металевий присмак), менінгізм (параліч, блювання), гострий асептичний менінгіт.

*Порушення з боку органів зору:* рідко – порушення зору (затуманення зору, помутніння зору), тяжка дизопія невідомої етіології; дуже рідко – кон'юнктивіт.

*Порушення з боку серцевої системи:* рідко – гіпотонія; дуже рідко – перикардит, тампонада перикарду, ексудативний перикардит.

*Порушення з боку судинної системи:* нечасто – васкуліт (як симптом тяжкої токсичності); рідко – тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз вен сітківки і легеневої емболію).

*Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння:* часто – легеневі ускладнення, спричинені інтерстиціальним пневмонітом, альвеолітом, які можуть мати летальний наслідок (незалежно від дози і тривалості лікування метотрексатом); нечасто – легеневий фіброз, плеврит; рідко – фарингіт, зупинка дихання; дуже рідко – пневмоцистна пневмонія, задишка, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – анорексія, нудота, блювання, біль у животі, запалення і виразки в порожнині рота і глотці (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату); часто – діарея (зокрема, протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату); нечасто – шлунково-кишкові виразки і кровотечі, панкреатит; рідко – ентерит, гінгівіт, мелена; дуже рідко – блювання кров'ю, частота невідома – неінфекційний перитоніт.

*Порушення з боку жовчовивідних шляхів:* дуже часто – збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ (GPT), АСТ (GOT)), лужної фосфатази та білірубіну; нечасто – жирові перетворення печінки,

хронічний фіброз печінки і цироз печінки (у цих випадках часто, незважаючи на постійне спостереження, відзначаються нормальні значення печінкових ферментів); зниження сироваткового альбуміну; рідко – гепатотоксичність, гострий гепатит; дуже рідко – гострий некроз печінки; частота невідома – печінкова недостатність.

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – екзантема, еритема, свербіж; нечасто – кропив'янка, фотосенсибілізація, підвищена пігментація шкіри, алопеція, нодульоз, хворобливі ерозії псоріатичного нальоту; сильні токсичні реакції: герпетиформний шкірний висип, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла); рідко – посилення змін пігментації нігтів, акне, петехії, синці, еритема, шкірні еритематозні висипання; дуже рідко – фурункульоз, телеангіектазія, гостра параніхія; частота невідома – погіршення загоєння ран.

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:* нечасто – артралгія/міалгія, остеопороз; рідко – перелом у зв'язку з напруженням.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів:* нечасто – цистит з виразкою (можливо з гематурією); рідко – азотемія; дуже рідко – протеїнурія.

*Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани:* нечасто – вроджені вади плода; рідко – викидень; дуже рідко – летальний наслідок для плода.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – вагінальні виразки та запалення; рідко – олігоспермія і розлади менструального циклу, які минають при завершенні лікування; дуже рідко – порушення овогенезу, сперматогенезу, втрата лібідо, імпотенція, безпліддя, виділення з піхви.

*Порушення загального характеру і порушення, що виникають у місці введення:* нечасто – при внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату можливі місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або ушкодження (формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці введення; дуже рідко – лихоманка, при підшкірному введенні метотрексату відзначена добра місцева переносимість. Дотепер спостерігались тільки незначні місцеві шкірні реакції, кількість яких зменшується в ході лікування.

Побічні реакції, які спостерігалися при зазвичай високих дозах метотрексату при онкологічних захворюваннях, включають: нечасто – тяжка нефропатія, ниркова недостатність; дуже рідко – незвичайна чутливість у черепній області, минуша сліпота/втрата зору.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Оскільки дослідження сумісності не проводилися, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

#### **Упаковка.**

По 0,75 мл (7,5 мг), по 1 мл (10 мг), по 1,5 мл (15 мг), по 2 мл (20 мг) у попередньо заповненому шприці.

По 1 або по 5 попередньо заповнених шприців у картонній коробці разом зі стерильною ін'єкційною голкою та серветками.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ/

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

**Місцезнаходження виробника та адреса провадження його діяльності.**

## **ІНСТРУКЦІЯ**

для медичного застосування лікарського засобу

### **МЕТОТРЕКСАТ «ЕБЕВЕ» (МЕТНОТРЕХАТ «ЕВЕВЕ»)**

#### **Склад:**

**діюча речовина:** methotrexate;

1 мл розчину містить 10 мг метотрексату;

**допоміжні речовини:** натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості.** прозорий жовтий розчин.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти та 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 кишечника, клітини сечового міхура, зазвичай більш чутливі до метотрексату. Оскільки швидкість проліферації злоякісних тканин швидша за нормальну, метотрексат може порушувати їх розвиток, не завдаючи необоротної шкоди нормальним тканинам. Механізм дії метотрексату при ревматоїдному артриті остаточно не встановлений, можливо, він впливає на імунні функції.

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

##### *Фармакокінетика.*

Приблизно 50 % метотрексату зв'язується з білками плазми крові. Після розподілення метотрексат накопичується переважно в печінці, нирках та селезінці у вигляді поліглутаматів, які можуть утримуватись протягом тижнів та місяців. При застосуванні у низьких дозах в цереброспінальну рідину проникає мінімальна кількість метотрексату. Термінальний період напіввиведення метотрексату варіює у широких межах (3-17 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 % прийнятої дози метаболізується в 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 виводяться 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.**

- Лікування різних злоякісних захворювань, таких як гострий лімфоцитарний лейкоз, неходжкінська лімфома, рак молочної залози, хоріокарцинома.
- Лікування ревматоїдного артриту.
- Лікування псоріазу, особливо поширеного псоріазу, поширеного пустульозного псоріазу, псоріатичного артриту або псоріатичних уражень нігтів.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до метотрексату або інших компонентів препарату.
- Значні порушення функції печінки (рівень білірубину > 85,5 мкмоль/л).
- Зловживання алкоголем.
- Порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).
- Порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія).
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад туберкульоз або ВІЛ).
- Стomatит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту.
- Вагітність і період годування груддю.
- Вакцинація живими вакцинами в період лікування метотрексатом.

### ***Особливі заходи безпеки.***

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поводження з цитотоксичними речовинами. Необхідно вживати заходів (користуватись захисними рукавичками та окулярами) для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промивають великою кількістю води. Для усунення тимчасового відчуття печіння можна користуватись пом'якшувальним кремом для рук. При наявності загрози абсорбції великої кількості метотрексату, незалежно від шляху абсорбції, необхідне лікування із застосуванням лейковорину. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.

Залишки препарату і всі інструменти та матеріали, які використовувалися для приготування розчину для інфузій і введення препарату, необхідно знищувати згідно з затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

У разі амбулаторного застосування не слід виливати залишки препарату в каналізацію або викидати їх з іншими відходами.

### ***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. При лікуванні метотрексатом пацієнтів, які приймають інші гепато- і гематотоксичні препарати (наприклад лефлуномід, метамізол), необхідна особлива обережність. 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 кишечника 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 підвищуватись його концентрація в сироватці крові та посилюватись токсична дія на систему кровотворення і травний тракт. Ципрофлоксацин також знижує каналцеву секрецію у нирках, тому застосування метотрексату з цим антибіотиком має проходити під ретельним наглядом.

***Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли та нестероїдні протизапальні препарати***

Пробенцид, слабкі органічні кислоти (наприклад петльові діуретики) та піразоли (фенілбутазон) можуть уповільнювати виведення метотрексату, внаслідок чого може зростати його концентрація в сироватці крові та посилюватись гематологічна токсичність. Ризик токсичних ефектів також зростає у разі комбінованого застосування метотрексату в низьких дозах і нестероїдних протизапальних препаратів або саліцилатів.

*Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок*

При супутній терапії препаратами, які можуть спричиняти побічні ефекти на кістковий мозок (такими як 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 посилюватись. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з наявним дефіцитом фолієвої кислоти в організмі.

*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 потенціюватись внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів), однак під час кількох клінічних досліджень такі ефекти спостерігалися лише в поодиноких випадках.

*Інгібітори протонного насоса*

При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонної помпи (наприклад, омепразолу, пантопразолу або лансопразолу) може спостерігатися зниження чи затримка ниркового кліренсу метотрексату. Пантопразол може інгібувати ниркову елімінацію метаболіту 7-гідроксиметотрексату, що в одному випадку супроводжувалося розвитком міалгії та тремору. Слід, по можливості, уникати одночасного застосування інгібіторів протонної помпи з метотрексатом у високих дозах. Ці препарати слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю.

*Напої, які містять кофеїн, теофілін*

Під час лікування метотрексатом необхідно уникати надмірного вживання напоїв, які містять кофеїн (кави, солодких напоїв, які містять кофеїн, чорного чаю) та теофіліну оскільки ефективність метотрексату може знижуватись.

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) і5-фторурацилом (збільшується період напіввиведення 5-фторурацилу). Після застосування метотрексату разом з оксациліном і омепразолом в окремих випадках було відмічено значне підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові. Повідомлялося про взаємодію між лефлуномідом і метотрексатом (з розвитком цирозу печінки, скелетно-м'язових інфекцій та зниженням кількості тромбоцитів). Необхідно з обережністю застосовувати метотрексат у комбінації з імуномодуляторами при проведенні ортопедичних операцій, коли вразливість до інфікування збільшується. Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, протизапальні засоби для перорального застосування, тетрацикліни, похідні амідопіріну, сульфонаміди та р-амінобензоєва кислота витісняють метотрексат зі зв'язків із альбуміном сироватки крові, внаслідок чого зростає біологічна доступність останнього (опосередковане збільшення дози).

У разі одночасного застосування з іншими цитостатиками кліренс метотрексату може знижуватись. Вітамінні комплекси і препарати заліза для перорального застосування, що містять фолієву кислоту, можуть змінювати реакцію організму на терапію метотрексатом.

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 та стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.

*L-аспарагіназа* має антагоністичний ефект на метотрексат при супутньому введенні.

Колестирамін може підсилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання в процес ентерогепатичної циркуляції.

При одночасному введенні *концентрату еритроцитів* потрібний спеціальний нагляд за пацієнтом. У пацієнтів, яким проводиться переливання крові після інфузій метотрексату протягом 24 годин, може відзначатись підвищена токсичність через тривалі високі концентрації метотрексату у сироватці крові.

У поодиноких випадках *кортикостероїди* обумовлювали дисемінований оперізуючий лишай у пацієнтів з оперізуючим лишаєм або постгерпетичну невралгію при одночасному застосуванні метотрексату.

Супутнє застосування меркаптопурину та метотрексату може підвищити концентрацію меркаптопурину в плазмі крові, ймовірно за рахунок сповільнення метаболізації меркаптопурину.

Таким чином, одночасне застосування може вимагати коригування дози.

Зниження рівня *фенітоїну* у плазмі крові спостерігалось у пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом під час індукційної терапії, яка, на додаток до преднізону, вінкристину і 6-меркаптопурину, також включала метотрексат у високій дозі із кальцію фолінатом як захисною терапією.

*Приметамін* або *ко-тримоксазол* в поєднанні з метотрексатом можуть викликати панцитопенію, ймовірно через додаткове інгібування редуктази дигідрофолієвої кислоти під дією цих речовин і метотрексату.

Введення *прокарбазину* під час терапії метотрексатом у високих дозах збільшує ризик порушення функції нирок.

При застосуванні метотрексату в комбінації з іншими лікарськими засобами цитостатичної дії слід враховувати уповільнене виведення метотрексату.

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

### **Особливості застосування.**

Оскільки Метотрексат «Ебеве» не містить консервантів, допускається лише одноразовий відбір препарату з флакона або ампули, а невикористані розчини потрібно утилізувати.

Метотрексат «Ебеве» не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами в одному інфузійному мішку або флаконі.

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 дітей і пацієнтів літнього віку.

При наявності плеврального ексудату або асцити необхідно провести дренажування до початку лікування метотрексатом. Якщо це неможливо, терапію метотрексатом не призначають.

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит) лікування метотрексатом слід призупинити, оскільки у разі продовження терапії можливі розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, які становлять загрозу для життя пацієнта.

Під час терапії метотрексатом пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів необхідно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих запобіжних заходів.

Введення дозами, що перевищують 20 мг на тиждень, асоціюється зі значним зростанням токсичного впливу, особливо з пригніченням функцій кісткового мозку.

Слід не допускати потрапляння метотрексату на шкіру та слизові оболонки. У разі контакту забруднену ділянку слід промити великою кількістю води.

### **Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи**

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно провести аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів, білірубіну, альбуміну сироватки, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки і функціональні ниркові тести. При наявності клінічних показань призначають дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту.

**Під час лікування метотрексатом** (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 протягом наступних 6 місяців і не рідше, ніж кожні 3 місяці надалі; при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень) проводять нижчезазначені дослідження.

**Обстеження ротової порожнини і горла** для виявлення змін слизових оболонок.

**Аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів** Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричинити пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів чи тромбоцитів лікування метотрексатом негайно припиняють і призначають симптоматичну підтримуючу терапію. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо необхідності негайно повідомляти лікаря 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. Лейкопенія і тромбоцитопенія зазвичай виникають на 4 – 14-й день після введення метотрексату. Друга фаза лейкопенії рідко виникає на 12 – 21-й день після застосування метотрексату. При лікуванні пухлинних захворювань терапію метотрексатом слід продовжувати, тільки якщо потенційна користь переважає ризик тяжкої мієлосупресії. Першими ознаками цих небезпечних для життя ускладнень можуть бути: лихоманка, біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, грипоподібні симптоми, сильне виснаження, носові і шкірні кровотечі. Під час тривалої терапії у пацієнтів літнього віку спостерігалася мегалобластна анемія. При проведенні довготривалої терапії із застосуванням метотрексату необхідне проведення **біопсії кісткового мозку**.

**Функціональні печінкові проби** 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. При застосуванні метотрексату за ревматологічними показаннями немає підстав для проведення біопсії печінки з метою моніторингу гепатотоксичної дії препарату. При лікуванні хворих на псоріаз необхідно оцінювати доцільність проведення біопсії печінки до або в процесі лікування метотрексатом, виходячи із сучасних наукових рекомендацій. При такій оцінці необхідно диференціювати пацієнтів без факторів ризику і пацієнтів групи ризику (наприклад тих, які раніше зловживали алкоголем, у яких стійко підвищений рівень активності печінкових ферментів, наявні захворювання печінки в анамнезі, спадкові захворювання печінки в сімейному анамнезі, хворих на цукровий діабет, пацієнтів з надмірною масою тіла, а також тих, які раніше приймали гепатотоксичні препарати або контактували з гепатотоксичними хімічними речовинами).

Повідомлялося про транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (до 2-3 разів вище верхньої межі норми) у деяких пацієнтів. У разі стійкого підвищення активності печінкових ферментів необхідно знижувати дози або припиняти лікування метотрексатом.

Проби для визначення активності ферментів не дають змоги надійно прогнозувати морфологічні зміни внаслідок гепатотоксичного впливу, тобто навіть при нормальних рівнях трансаміназ наявний фіброз можна визначити лише за результатами гістологічного аналізу або, рідше – наявний цироз печінки.

Необхідні подальші дослідження для визначення того, чи є серійні біохімічні тести печінки або тести на визначення вмісту пропептиду колагену III типу достатніми для своєчасного виявлення гепатотоксичного впливу. Подібні оцінки повинні бути диференційованими, із урахуванням відсутності або наявності факторів ризику у пацієнта, таких, наприклад, як зловживання в минулому алкоголем, стійке підвищення вмісту печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, наявність спадкових захворювань печінки у членів сім'ї, цукровий діабет, ожиріння та попереднє лікування гепатотоксичними лікарськими засобами або контакт із гепатотоксичними хімікатами, або тривала терапія із застосуванням метотрексату, або отримання цих препаратів сукупними дозами 1,5 г та більше. При стійкому збільшенні активності печінкових ферментів слід розглянути доцільність зменшення дози або відміна подальшої терапії.

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

Метотрексат може спричинити реактивацію інфекції гепатиту В або її ускладнення, в деяких випадках з летальними наслідками. Деякі випадки реактивації гепатиту В мали місце після відміни метотрексату. Особлива обережність потрібна при проведенні терапії пацієнтам із інсулінозалежним цукровим діабетом, оскільки є повідомлення про окремі випадки розвитку цирозу печінки на тлі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ.

Функціональні ниркові проби і дослідження сечі. У разі підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові необхідно зменшити дозу препарату. У разі підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові до рівня понад 2 мг/мл подальшу терапію із застосуванням метотрексату проводити не слід. Оскільки метотрексат виводиться переважно із 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 літніх хворих). Це особливо важливо у разі супутньої терапії препаратами, що знижують екскрецію метотрексату, чинять несприятливу дію на нирки (зокрема нестероїдні протизапальні препарати) або на систему кровотворення. Дегідратація також може потенціювати токсичну дію метотрексату. Рекомендовано збільшення лужності сечі та форсований діурез.

Дослідження дихальної системи. Необхідно уважно стежити за симптомами можливого розвитку порушень функції легень і, у разі потреби призначати відповідні дослідження. Легеневі захворювання вимагають швидкої діагностики і відміни метотрексату. Поява в період лікування метотрексатом відповідної симптоматики (особливо сухого непродуктивного кашлю) або розвиток неспецифічного пневмоніту можуть свідчити про потенційну небезпеку ураження легень. У таких випадках метотрексат відміняють і ретельно обстежують хворого. Хоча клінічна картина може варіювати, у типового пацієнта з легенеvim захворюванням, спричиненим застосуванням метотрексату, спостерігається підвищення температури тіла, кашель із ядухою, гіпоксемія, а також легеневі інфільтрати на рентгенівських знімках. При диференціальній діагностиці необхідно виключати інфекційні захворювання. Ураження легень може розвиватися при лікуванні метотрексатом у будь-яких дозах. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, не завжди є повністю оборотними. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, такі як пневмоніт, можуть починатись раптово та на будь-якому етапі терапії, не завжди минають повністю та спостерігались при застосуванні метотрексату в усіх терапевтичних дозах (у тому числі в низькій дозі 7,5 мг /тиждень). У разі захворювання легень, спричиненого метотрексатом, слід брати кортикостероїдну терапію. В подальшому терапія із застосуванням метотрексату не поновлюється.

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмодіоз, пневмонія, що може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушень легневих функцій слід брати до уваги можливість наявності плазмодіозної пневмонії.

Оскільки метотрексат впливає на імунну систему, він може змінювати реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних тестів. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з 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.

Метотрексат може підвищувати ризик розвитку новоутворень (переважно лімфом). Злоякісні лімфоми можуть розвиватися і у пацієнтів, які одержують метотрексат у низьких дозах. У таких випадках препарат відміняють. Якщо спонтанної регресії лімфоми не спостерігається, призначають терапію цитотоксичними препаратами.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини в порожнинах організму («третьої простір»), таким як асцит або плевральний випіт, тривалість періоду напіввиведення метотрексату із плазми крові збільшується. Необхідне усунення плевального випоту або асциту до початку терапії із застосуванням метотрексату.

Порушення, що є причиною зневоднення організму, такі як блювання, діарея, стоматит, можуть підвищувати токсичний вплив метотрексату внаслідок збільшення його концентрації. В таких випадках подальше проведення терапії слід тимчасово перервати до усунення таких симптомів. Дуже важливо виявити пацієнтів із можливим збільшенням концентрації метотрексату протягом 48 годин після введення, оскільки токсичний вплив метотрексату може бути необоротним. Діарея та виразковий стоматит можуть бути проявами токсичного впливу та вимагають тимчасового припинення подальшої терапії, інакше - можливий геморагічний ентерит та летальний наслідок через перфорацію стінки кишечника.



У разі кривавої блювоти, чорного кольору випорожнень або наявності в випорожненнях крові подальшу терапію слід відмінити.

Вітамінні препарати та інші продукти, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть знижувати ефективність терапії із застосуванням метотрексату.

До початку лікування Метотрексатом «Ебеве» необхідно виключити вагітність. Метотрексат чинить ембріотоксичну і тератогенну дію, а також може спричинити аборт. У період лікування метотрексатом порушується сперматогенез і овогенез, що може призвести до порушення фертильності. Ці ефекти є оборотними після припинення терапії препаратом. Жінкам і чоловікам репродуктивного віку слід користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування, а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом. Лікар повинен інформувати пацієнтів репродуктивного віку та їхніх партнерів про можливий несприятливий вплив метотрексату на плід.

*Токсичний вплив на шкіру.* У зв'язку з ризиком розвитку реакцій фототоксичності пацієнтам слід уникати сонячного опромінення та відвідувань солярію. Серйозні, іноді з летальним наслідком, шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), відмічалися після разового або тривалого прийому метотрексату.

Добре відомі загрозові для життя наслідки інтратекального введення метотрексату, тому в кожному індивідуальному випадку необхідно оцінювати співвідношення ризику і очікуваної користі від терапії, а також контролювати стан пацієнта на предмет появи ознак нейротоксичності (ушкодження центральної нервової системи (ЦНС), подразнення мозкових оболонок, тимчасовий або постійний параліч, енцефалопатія). При появі перших ознак серйозних побічних ефектів препарат відмінюють.

Внутрішньовенне введення метотрексату може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

Випадки тяжких неврологічних побічних ефектів, починаючи від головного болю до паралічу, коми, і випадки інсульту спостерігались у підлітків і молодих людей, які отримували метотрексат в поєднанні з *цитарабіном*.

Особлива обережність потрібна при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та метотрексату. В цьому контексті при одночасному застосуванні метотрексату (особливо у високих дозах) та НПЗЗ повідомлялося про серйозні побічні явища, зокрема смертельні випадки, раптову тяжку мієлосупресію, апластичну анемію та шлунково-кишкову токсичність

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

У разі гострого лімфобластного лейкозу метотрексат може викликати біль у лівій верхній частині живота (запалення капсули селезінки внаслідок руйнування лейкозних клітин).

При проведенні терапії із застосуванням метотрексату у високих дозах необхідне одночасне введення фолінової кислоти. Концентрація метотрексату в сироватці крові є важливим показником для визначення належної тривалості введення фолінової кислоти. Через сорок вісім годин після початку інфузії слід визначати залишковий рівень метотрексату. Якщо залишковий рівень метотрексату є < 0,5 мкмоль/л, подальше введення фолінової кислоти не потрібне.

Розчини для інфузій з концентрацією метотрексату 0,1 мг/мл або 3 мг/мл, приготовані шляхом розведення Метотрексату «Ебеве» 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози, 10 % розчином глюкози, а також лактатним розчином Рінгера, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання в захищеному від світла місці при температурі  $5 \pm 3$  °C або при кімнатній температурі (20-25 °C). З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи та кінцівок), тому застосування метотрексату протипоказане у період вагітності. У жінок репродуктивного віку вагітність слід виключити належними методами, такими як тест на вагітність, до початку лікування метотрексатом.

Пацієнтам репродуктивного віку (і жінкам, і чоловікам) та їх партнерам слід користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом шести місяців після закінчення терапії Метотрексатом «Ебеве». Якщо пацієнтка або партнерша чоловіка, який лікується метотрексатом, все ж таки завагітніє, необхідно проконсультуватися з фахівцями стосовно ризику несприятливого впливу метотрексату на плід.

Метотрексат екскретується в грудне молоко, тому годування груддю під час лікування препаратом необхідно припинити.

Оскільки метотрексат є генотоксичною речовиною, усім жінкам, які планують завагітніти, рекомендовано звертатись до центрів генетичного консультування, бажано, ще до початку терапії, а чоловікам слід розглянути можливість криоконсервації сперми до початку терапії.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*  
При лікуванні метотрексатом можуть спостерігатися такі побічні ефекти з боку ЦНС, як стомлюваність і сплутаність свідомості. Метотрексат «Ебеве» чинить слабкий або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Лікування дорослих і дітей зі злоякісними онкологічними захворюваннями

Метотрексат вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно (шляхом болюсних ін'єкцій або інфузій), інтратекально, внутрішньоартеріально та інтравентрикулярно. Дози визначають залежно від маси або площі поверхні тіла пацієнта, за винятком випадків інтратекального та інтравентрикулярного введення, коли максимальна доза не повинна перевищувати 15 мг, а максимальна рекомендована концентрація складає 5 мг/мл.

При наявності у пацієнта гематологічних порушень чи порушень функції печінки або нирок дози необхідно знижувати. Високі дози (більше 100 мг) зазвичай вводять шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю не більше 24 годин. Частина дози може бути введена шляхом початкової швидкої внутрішньовенної ін'єкції. Дозування препарату значно варіюють в залежності від застосування.

Метотрексат у вигляді монотерапії або у поєднанні з іншими цитотоксичними засобами, гормональною терапією, променевою терапією і оперативним втручанням застосовується для лікування широкого спектру онкологічних захворювань. Дози і схеми лікування можуть значно варіювати. Після введення метотрексату в дозах понад 150 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла призначають кальцію фолінат для захисту нормальних клітин від токсичної дії метотрексату.

Дози кальцію фолінату визначають залежно від дози метотрексату. Зазвичай протягом 12-24 годин вводять до 150 мг кальцію фолінату в розділених дозах шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій, болюсних внутрішньовенних ін'єкцій, внутрішньовенних інфузій або перорально, а в наступні 48 годин кожні 6 годин вводять по 12-25 мг кальцію фолінату внутрішньом'язово чи внутрішньовенно або приймають по 15 мг (одна капсула) перорально. Починають захисну терапію кальцію фолінатом зазвичай через 8-24 години після початку інфузії метотрексату. У разі застосування метотрексату в нижчих дозах (менше 100 мг) може бути достатньо приймати по одній капсулі (15 мг) кальцію фолінату кожні 6 годин упродовж 48-72 годин. Нижче наведені лише деякі із застосовуваних схем лікування метотрексатом.

#### Лейкоз:

- 3,3 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з іншими цитостатиками раз на день протягом 4-6 тижнів.
- 2,5 мг/кг кожні 2 тижні.
- 30 мг/м<sup>2</sup>/тиждень – підтримуюча терапія.
- інтенсивна терапія високими дозами 1-12 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла (внутрішньовенно протягом 1-6 годин) кожні 1-3 тижні.
- 20 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з іншими цитостатиками раз на тиждень.

#### Неходжкінська лімфома:

- Комбінована терапія 500-2000 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла з інтервалами 1 або 3 тижні
- 7500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла внутрішньовенно один раз на тиждень.

#### Рак молочної залози:

- 40 мг/м<sup>2</sup> в/в у комбінації з іншими цитостатиками у день 1, або 1 та 3, або 1 та 8, або 3 рази на рік.

- Метотрексат є частиною курсу хіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан + адриаміцин + 5-фторурацил), протягом якого доза метотрексату зазвичай складає 40 мг в/в у дні 1 та 8. Курс лікування повторюється із інтервалом у 3 тижні.

#### Хоріокарцинома:

- 15-30 мг щодня протягом 5 днів, повторення курсів з інтервалами 1 тиждень і більше.

#### Лікування хворих на ревматоїдний артрит та псоріаз

Лікування препаратом має здійснюватися під наглядом лікаря-ревматолога або дерматолога, а також терапевта. Препарат вводять підшкірно або внутрішньом'язово.

#### Дози для дорослих хворих на ревматоїдний артрит

Рекомендована початкова доза - 7,5 мг метотрексату один раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. В залежності від особливостей перебігу хвороби та переносимості пацієнтом, початкову дозу можна поступово підвищувати на 2,5 мг у тиждень. Не слід перевищувати максимальну дозу 25 мг на тиждень. Зазвичай терапевтичний ефект виявляється після 4-8 тижнів терапії. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжують у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі.

#### Дози для хворих на псоріаз і псоріатичний артрит

Рекомендується пробне парентеральне введення дози 5-10 мг метотрексату за один тиждень до початку терапії з метою виявлення ідіосинкразійних небажаних ефектів. Рекомендована початкова доза - 7,5 мг метотрексату один раз на тиждень підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Доза може бути поступово збільшена, однак не слід перевищувати максимальну тижневу дозу 25 мг метотрексату. Зазвичай терапевтичний ефект виявляється приблизно після 2-6 тижнів терапії. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжують у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі. Препарат вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

#### Пацієнти із порушеною функцією нирок:

Метотрексат «Ебеве» слід з обережністю використовувати у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Необхідна корекція дози:

Кліренс креатиніну (мл/хв) % дози, яка має вводитися

> 50 100%

20 – 50 50%

< 20 не слід призначати Метотрексат «Ебеве».

#### Пацієнти із порушеною функцією печінки:

Метотрексат слід з обережністю використовувати, або взагалі не використовувати, для лікування пацієнтів із тяжкими існуючими або відомими з анамнезу захворюваннями печінки, особливо якщо вони викликані вживанням алкоголю. Метотрексат протипоказаний пацієнтам із рівнем білірубіну >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

#### Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку може знадобитися корекція дози через погіршену функцію нирок та печінки, а також через менший запас фолатів, що спостерігається у людей літнього віку.

#### *Діти.*

Препарат застосовують дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз та неходжкінські лімфоми, тільки у складі комбінованої терапії. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) може спостерігатись тяжка нейротоксичність після застосування метотрексату внутрішньовенно у середніх дозах (1 г/МППТ); зазвичай вона проявляється через узагальнені або часткові епілептичні напади.

У симптоматичних пацієнтів лейкоенцефалопатія та/або мікроангіопатична кальцифікація спостерігалися під час діагностичної візуалізації. Застосування препарату для лікування дітей віком до 3 років не рекомендоване, оскільки відсутні відповідні дані щодо ефективності та безпеки.

#### ***Передозування.***

*Симптоми передозування.* Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи. Симптомами є лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, мукозит, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювота, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкочі кровотечі. У деяких пацієнтів ознаки передозування можуть бути відсутні. Є повідомлення про летальні

випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії

*Профілактика передозування.* При введенні метотрексату в дозі більше 100 мм<sup>2</sup> ППТ терапію необхідно супроводжувати введенням кальцію фолінату.

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

У разі випадкового передозування кальцію фолінат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язовою дозі, що рівна або вища за дозу метотрексату, не пізніше ніж через годину після застосування метотрексату.

Потім вводять ще кілька доз кальцію фолінату, доки концентрація метотрексату в сироватці крові не стане нижчою за 10<sup>-7</sup> моль/л.

У разі значного передозування може виникнути необхідність у гідратації організму та підлужуванні сечі для запобігання випадінню осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу із використанням діалізаторів з високою проникністю («high-flux»).

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, ювенільним ідіопатичним артритом, псоріатичним артритом або псоріазом введення фолієвої або фолінової кислоти може знизити токсичність метотрексату (шлунково-кишкові симптоми, запалення слизової оболонки порожнини рота, випадіння волосся і збільшення рівня печінкових ферментів), див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Перед застосуванням продуктів фолієвої кислоти рекомендується провести моніторинг рівня вітаміну В<sub>12</sub>, оскільки фолієва кислота може маскувати дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, особливо у дорослих віком понад 50 років.

### ***Побічні реакції.***

Частота і тяжкість побічних реакцій, як правило, залежать від дози, способу застосування та тривалості лікування метотрексатом. Оскільки тяжкі побічні реакції можуть виникати навіть при низькій дозі і на будь-якому етапі терапії, необхідний постійний нагляд з боку лікаря. Більшість побічних реакцій є оборотними, у разі виявлення на ранній стадії. Однак, деякі з тяжких побічних реакцій, названих нижче, можуть рідко призвести до раптового летального наслідку.

При виникненні побічних реакцій залежно від тяжкості та інтенсивності слід зменшити дозу, якщо це необхідно або припинити терапію і вжити належних заходів (див. розділ «Передозування»). Якщо лікування метотрексатом поновлюється, його слід продовжувати з обережністю, з ретельною оцінкою необхідності терапії та підвищеною пильністю через можливий рецидив токсичного впливу.

Мієлосупресія і 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 і тромбоцитопенія виникає через 4-14 днів після застосування метотрексату. Мієлосупресія і запалення слизової оболонки зазвичай минають протягом 14 днів у пацієнтів з непорушеними механізмами виведення.

Найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як тромбоцитопенія, лейкопенія, стоматит, біль у животі, анорексія, нудота і блювання (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату), зниження кліренсу креатиніну, а також збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ [GPT], АСТ [GOT]), лужної фосфатази та білірубину.

Частоту нижчеперелічених побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), рідко (> 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* часто – оперізуючий лишай; нечасто – опортуністичні інфекції, які можуть бути летальними, включаючи пневмонію; рідко – сепсис; дуже рідко – нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, гепатит, спричинений вірусом простого герпесу, розсіяне ураження вірусом простого герпесу, сепсис з летальним наслідком, цитомегаловірусні інфекції.

*Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи):* нечасто – злоякісні новоутворення; дуже рідко – синдром лізису пухлини.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* дуже часто – лейкопенія, тромбоцитопенія; часто – анемія, панцитопенія, мієлосупресія, агранулоцитоз; рідко – мегалобластна анемія; дуже рідко – апластична анемія, еозинофілія, нейтропенія, лімфаденопатія та лімфопроліферативні розлади.

*З боку імунної системи:* нечасто – алергічні реакції, анафілактичний шок, алергічний васкуліт, лихоманка (необхідне уточнення щодо бактеріальної чи грибової септицемії), імуносупресія; дуже рідко – гіпогаммаглобулінемія

*Порушення обміну речовин і харчування:* нечасто – цукровий діабет

*Психічні розлади:* нечасто – депресія; рідко – коливання настрою, минущі розлади чутливості

*Порушення з боку нервової системи:* часто – головний біль, втома, сонливість, парестезії нечасто – судоми, енцефалопатія/лейкоенцефалопатія (у разі парентерального застосування), геміпарез, запаморочення, сплутаність свідомості рідко – парез, розлади мови, включаючи дизартрію і афазію, мієлопатія (після люмбального застосування) дуже рідко – незвичайне краніальне сенсорне сприйняття, міастенія, біль у кінцівках, порушення смаку, гострий асептичний менінгіт з менінгіальним синдромом частота невідома – збільшення тиску спинномозкової рідини після інтратекального введення  
Внутрішньовенне введення метотрексату також може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

*Порушення з боку органів зору:* рідко – порушення зору (затуманення зору, помутніння зору), тяжка дизопія невідомої етіології; дуже рідко – періорбітальний набряк, блефарит, слъзотеча і світлобоязнь, кон'юнктивіт, минуща сліпота, втрата зору.

*Порушення з боку серцевої системи:* рідко – гіпотонія; дуже рідко – ексудативний перикардит, тампонада перикарду, перикардит.

*Порушення з боку судинної системи:* нечасто – васкуліт (як симптом тяжкої токсичності) рідко – тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбоз судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз вен сітківки і легеневої емболію)

*Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння* часто – легеневі ускладнення, спричинені інтерстиціальним пневмонітом, альвеолітом, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – легеневий фіброз, плеврит; рідко – фарингіт, зупинка дихання; дуже рідко – хронічне інтерстиціальне обструктивне захворювання легень, астмоподібні реакції з кашлем, задишкою та патологічним результатом тесту легеневої функції, пневмоцистна пневмонія.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – стоматит, біль у животі, анорексія, нудота, блювання (особливо протягом перших 24-48 годин після введення метотрексату); часто – діарея, нечасто – шлунково-кишкові виразки і кровотечі, панкреатит; рідко – ентерит, гінгівіт, мелена; дуже рідко – блювання кров'ю, частота невідома – неінфекційний перитоніт.

*Порушення з боку жовчовивідних шляхів:* дуже часто – збільшення активності печінкових ферментів (АЛТ (GPT), АСТ (GOT)), лужної фосфатази та білірубіну; нечасто – жирові перетворення печінки, хронічний фіброз печінки і цироз печінки, зниження сироваткового альбуміну; рідко – гепатотоксичність, гострий гепатит; дуже рідко – поновлення хронічного гепатиту, гострий некроз печінки, гостре захворювання печінки, печінкова недостатність; частота невідома – реактивація інфекції гепатиту В, загострення інфекції гепатиту С.

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – екзантема, еритема, свербіж; нечасто – випадіння волосся, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), герпетичні висипання на шкірі, світлочутливість, кропив'янка, посилення пігментації шкіри, порушення загоєння ран; рідко – акне, виразки шкіри, синці, еритема, нодульоз, болісні ерозії псоріазу, посилення пігментації нігтів, оніхолізіс, збільшення ревматичних вузлів; дуже рідко – фурункульоз, телеангієктазія, гостра паранісія.

Псоріатичні ураження можуть посилюватись під дією УФ-випромінювання при одночасному застосуванні метотрексату. Дерматит та сонячні опіки, викликані випромінюванням, можуть повторитися під час застосування метотрексату (так звані реакції пам'яті).

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:* нечасто – артралгія/міалгія, остеопороз; рідко – перелом у зв'язку з напруженням.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів:* дуже часто – зниження кліренсу креатиніну; нечасто – тяжка нефропатія, ниркова недостатність, цистит з виразкою, порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія; рідко – гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові; дуже рідко – азотемія, гематурія, протеїнурія.

*Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани:* нечасто – вроджені вади плода; рідко – аборт; дуже рідко – смерть плода.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – вагінальні виразки та запалення; рідко – порушення менструального циклу; дуже рідко – порушення овогенезу/сперматогенезу, імпотенція, безпліддя, втрата лібідо, минуша олігоспермія, виділення з піхви, розлади циклу, гінекомастія.

*Побічні реакції при інтратекальному застосуванні метотрексату*

Токсичність для ЦНС, що може мати місце після інтратекального застосування метотрексату, може проявлятися по-різному:

- гострий хімічний арахноїдит (запалення павутинної оболонки), який проявляється через головний біль, дорсалгію, ригідність потиличних м'язів і лихоманку;
- підгостра мієлопатія, що характеризується, наприклад, парапарезом/параплегією (за участю одного або декількох корінців спинного нерва);
- хронічна лейкоенцефалопатія, яка проявляється через сплутаність свідомості, дратівливість, сонливість, атаксію, деменцію, судоми і кому. Це отруєння ЦНС може прогресувати далі і призвести до летального наслідку.

Існують підтвердження того, що супутнє черепне опромінення і інтратекальне застосування метотрексату збільшує частоту лейкоенцефалопатії. Після інтратекального введення метотрексату слід ретельно перевіряти пацієнта на предмет наявності ознак нейротоксичності (подразнення мозкових оболонок, мінущий або постійний параліч, енцефалопатія).

Інтратекальне і внутрішньовенне введення метотрексату також може призвести до гострого енцефаліту і гострої енцефалопатії з летальним наслідком.

Були повідомлення про пацієнтів з перивентрикулярною лімфомою ЦНС, у яких виникала мозкова грижа після інтратекального застосування метотрексату.

*Побічні реакції при внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату*

При внутрішньом'язовому застосуванні метотрексату можливі місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або ушкодження (формування стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини) у місці введення.

### ***Термін придатності.***

В оригінальній упаковці – 3 роки.

### ***Умови зберігання.***

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### ***Несумісність.***

Відома несумісність із сильними оксидантами і кислотами. При змішуванні розчинів метотрексату з хлорпромазину гідрохлоридом, дроперидолом, ідарубіцином, метоклопраміду гідрохлоридом, гепарином, преднізолону натрію фосфатом і прометазину гідрохлоридом можливе випадіння осаду або помутніння розчину.

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

### ***Упаковка.***

По 1 мл (10 мг), по 5 мл (50 мг) у флаконі зі скла, закупорених пробкою з каучуку і запечатані алюмінієвими обтискними ковпачками; по 1 флакону в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування;

по 1 мл (10 мг) в ампулах № 10, по 5 мл (50 мг) в ампулах № 5 у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

### ***Категорія відпуску.***

За рецептом.

**Виробник.**

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

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія/  
Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Austria.