ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ «ЕБЕВЕ»
(METHOTREXAT «EBEWE»)

Склад:
діюча речовина: methotrexate;
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.
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.
- 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).
- Імунодефіцит.
- Тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або ВІЛ).
- Виразки ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.
- Період вагітності та годування груддю.
- Вакцинація живими вакцинами у період лікування метотрексатом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Алкоголь, гепатотоксичні та гематотоксичні препарати
Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання алкоголю або супутнього приймання 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. 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
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 нестероїдних протизапальних препаратів або саліцилатів з обережністю слід ставитись до прийому нестероїдних протизапальних препаратів та метотрексату протягом 24 годин після прийому препарату, коли рівень метотрексату у плазмі крові може підвищитись та спричинити підвищення токсичності препарату.
Дослідження на тваринах показали, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі саліцилова кислота, викликають зниження канальцевої секреції метотрексату й 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 нестероїдних протизапальнихпрепаратів (НПЗП) та метотрексату, оскільки при одночасному застосуванні метотрексату (у високих дозах) та НПЗП повідомлялося 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, триметоприм/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватись. 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. Повідомлялося 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 параамінобензойна 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 та стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.
Копестирамін може підсилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання в процес ентерогепатичної циркуляції. При проведенні променевої терапії в 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.
З огляду на можливий вплив на імунну систему метотрексат може змінювати реакцію на вакцинацію та результати досліджень (імунологічні процедури для визначення імунної реакції). Під час терапії метотрексатом не слід проводити супутню вакцинацію живими вакцинами.
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 фоні лікування метотрексатом в комбінації з цитарабіном
Під час супутнього застосування із 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 в плазмі крові, імовірно, за рахунок сповільнення метаболізації меркаптопурину.
Таким чином, супутнє застосування може вимагати коригування дози.
Піриметамін або ко-тримоксазол, що застосовуються 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.

Особливості застосування.
Лікування метотрексатом має здійснюватися під наглядом кваліфікованих лікарів-онкологів, дерматологів або ревматологів, які мають досвід застосування хіміотерапевтичних засобів.
Метотрексат слід приймати раз на тиждень. У рецепті слід вказати день прийому.
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.

Повідомлялося, 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.

Рекомендовані дослідження та застережні заходи

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно проводити аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів, 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.

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 Навіть при застосуванні у звичайних терапевтичних дозах метотрексат може раптово спричиняти пригнічення системи кровотворення. У разі значного зниження кількості лейкоцитів чи 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, що 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 понад верхню межу норми) у деяких пацієнтів. У разі стійкого підвищення активності печінкових ферментів необхідно знижувати дози або припиняти лікування метотрексатом.

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).

Біопсія печінки. Достатніх доказів у підтримку проведення біопсії печінки з метою контролю гепатотоксичності у пацієнтів із ревматологічними захворюваннями немає. У випадку більш тривалого лікування тяжких форм псоріазу за допомогою метотрексату, у зв'язку з можливістю розвитку гепатотоксичності слід проводити біопсію печінки. Слід розрізняти пацієнтів із нормальним та підвищеним ризиком гепатотоксичності.

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

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 в 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. Таким пацієнтам рекомендується проведення біопсії печінки під час або одразу після початку лікування метотрексатом. 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 передбачено 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.

Може виникнути необхідність у регулярному проведенні обстежень: на початку лікування; при підвищенні дози; при високому ризику підвищення рівня метотрексату у крові (наприклад, зневоднення, порушення функції печінки, додаткова або підвищена доза препаратів, які вводяться супутньо, таких як нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ)).

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). 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 провести процедури з олужнення сечі та збільшення діурезу.

Дослідження дихальної системи. Можливий розвиток гострого або хронічного інтерстиціального пневмоніту, що часто супроводжується еозинофілією в крові, також повідомлялося 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. Пацієнти мають бути повідомлені про ризик розвитку пневмоніту та попереджені про необхідність негайного звернення до свого лікаря при появі у них стійкого кашлю чи 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.

Потенційно летальні опортуністичні інфекції, зокрема пневмонія *Pneumocystis-carinii*, можуть виникати на фоні 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.

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.
До початку лікування метотрексатом слід усунути плевральні випоти та асцити.
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.
Після терапії лікарськими засобами, що посилюють мієлотоксичну дію, а також після опромінення, у т.ч кісткового мозку знижується резерв кісткового мозку. На фоні терапії метотрексатом це може призвести до підвищеної чутливості кісткового мозку, та пригнічення гематопоетичної функції кісткового мозку. 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.
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. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не повинні 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.
При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит) лікування метотрексатом має бути призупинено, оскільки у разі продовження терапії можливий розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечнику, що становлять загрозу для життя пацієнта. 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.
У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах тіла («третій простір») такі як асцити та плевральний випіт, період напіввиведення метотрексату з плазми крові довший.
З особливою обережністю слід приймати метотрексат при інсулінозалежному цукровому діабеті та порушенні функції легенів.
Повідомлялося про окремі випадки розвитку цирозу печінки на тлі терапії із застосуванням метотрексату без попереднього збільшення активності трансаміназ.
Як і інші цитотоксичні препарати, метотрексат може спричинити синдром лізису пухлини у хворих зі швидко прогресуючими пухлинами. Для запобігання або зменшення проявів цього стану слід вжити відповідних підтримуючих та фармакологічних заходів.
Серйозні, іноді з летальним наслідком, шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), в окремих випадках відмічалися 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 період вагітності або годування груддю.
Застосування метотрексату у період вагітності протипоказане. Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (препарат спричиняв загибель плода та/або уроджені вади розвитку, особливо при застосуванні у I триместрі вагітності), тому його не слід застосовувати у період вагітності. При застосуванні препарату у обмеженої групи вагітних жінок (42) відзначено збільшення частоти (1:14) вад розвитку (краніальних, серцево-судинних та дистальних). У разі відміни метотрексату до зачаття випадки відхилень від нормального перебігу вагітності не зареєстровані. До початку терапії препаратом слід напевне вилучити можливість наявності вагітності у жінок репродуктивного віку із застосуванням належних заходів (як тести на вагітність).
Пацієнти репродуктивного віку (і жінки, і чоловіки) та їхні партнери мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії препаратом Метотрексат «Ебеве». Якщо пацієнтка або партнерша чоловіка, який лікується метотрексатом, все ж таки завагітніє, необхідно проконсультуватися з фахівцями стосовно ризику несприятливого впливу метотрексату на плід. З огляду на можливу генотоксичну дію метотрексату всім жінкам, які бажають завагітніти, рекомендується звернутися за консультацією до спеціалістів з генетики при можливості перед лікуванням препаратом, а чоловікам – порадитися з фахівцями стосовно можливості консервації сперми до початку терапії.
Оскільки метотрексат проникає у материнське молоко і може виявляти токсичну дію на немовлят, лікування препаратом протипоказане у період грудного годування. При необхідності застосування препарату годування слід припинити до початку 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 ЦНС 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. Препарат приймати 1 раз на тиждень.
Лікар, який виписує рецепт, може позначити на рецепті день прийому препарату.
Таблетки ковтати не розжовуючи, за 1 годину до або через 1,5-2 години після прийняття їжі.
Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі
Псоріаз. Рекомендована початкова доза дорослим становить 2,5 мг тричі на тиждень з 12-годинними інтервалами або 7,5 мг 1 раз на тиждень.
Ревматоїдний артрит. Початкова доза дорослим становить 7,5 мг на тиждень одноразово. Зазвичай терапевтичний ефект досягається упродовж 6 тижнів з подальшим поліпшенням стану пацієнта протягом наступних 12 тижнів чи більше. При відсутності терапевтичного ефекту та ознак токсичності через 6-8 тижнів лікування тижневу дозу препарату можна поступово збільшувати на 2,5 мг.
Звичайна оптимальна доза знаходиться в діапазоні від 7,5 до 15 мг й не повинна перевищувати 20 мг на тиждень. В разі відсутності терапевтичного ефекту через 8 тижнів лікування із застосуванням максимальної дози прийом метотрексату припиняють. 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 (при кліренсі > 50 мл/хв знижувати дозу немає потреби, при кліренсі 20-50 мл/хв дозу знижувати на 50 %, а при кліренсі < 20 мл/хв метотрексат не призначати).
Лікування пацієнтів із порушеннями функцій печінки
Метотрексат «Ебеве» призначати з великою обережністю (якщо це конче потрібно) пацієнтам зі значними порушеннями функцій печінки (наявними чи 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.

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

Передозування.
Симптоми передозування. Спостерігаються 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.
Повідомлялося про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії. Також повідомлялося 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 годину після застосування метотрексату. Потім вводити ще кілька доз кальцію фолінату, доки 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 прийому 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»).

Побічні реакції.
Найсерйознішими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є пригнічення системи кровотворення та небажані реакції з боку травного трактуУ більшості випадків побічні реакції мають зворотний характер у разі їх раннього виявлення. При їх появі необхідно зменшити дозу препарату або припинити терапію і вжити необхідних заходів.Повторне застосування терапії метотрексатом проводять з обережністю, після ретельної оцінки необхідності в такому лікуванні та з посиленим контролем через можливе відновлення токсичності.

З боку серцевої системи
Випіт у порожнину перикарда, тампонада перикарда, перикардит.
З боку системи крові та лімфатичної системи
Пригнічення функції кісткового мозку (проявляється переважно у вигляді лейкопенії, хоча можливі тромбоцитопенія, анемія або їхні комбінації); панцитопенія, мегалобластна анемія.
У поодиноких випадках повідомлялося 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.
З боку нервової системи
Сонливість, головний біль, стомлюваність. При терапії низькими дозами метотрексату можливі незначні транзиторні порушення когнітивних функцій, незвичні відчуття у ділянці черепа.
У деяких випадках відзначені порушення зору, біль, міастенія або парестезії у кінцівках, зміни смаку (металічний присмак у роті), епілептичні напади, гострий асептичний менінгіт, що супроводжується паралічем, блюванням.
З боку органів зору
Затуманення зору, подразнення очей, кон'юнктивіт, ретинопатія. втрата зору, періорбітальний набряк, блефарит, епіфора та фотофобія, скороминуща сліпота.
З боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння
Хронічний інтерстиціальний пневмоніт (симптоми, що свідчать про потенційно серйозне ураження легенів при інтерстиціальному пневмоніті: сухий непродуктивний кашель, задишка, підвищення температури тіла). Повідомлялося про гострий набряк легенів після перорального та інтратекального застосування метотрексату.
Повідомлялося про носові кровотечі, альвеоліт, плевральний випіт. У деяких випадках відзначалися легеневий фіброз, пневмоцистна пневмонія, задишка, бронхіальна астма, фарингіт, апное; реакції як при бронхіальній астмі, що супроводжуються кашлем.
Були окремі повідомлення про синдром, що проявляється плевральним болем та потовщенням плеври (при лікуванні метотрексатом у високих дозах).
З боку травного тракту
Втрата апетиту, нудота, блювання, болі у животі, запалення та утворення виразок ротової порожнини та горла (особливо впродовж перших 24-48 годин після застосування метотрексату). Стоматит, диспепсія. Спостерігалась діарея (особливо впродовж перших 24-48 годин після застосування метотрексату). Виразки травного тракту і кровотечі. У окремих випадках відзначалися ентерит, мелена, гінгівіт. Дія метотрексату на слизову оболонку кишечнику може спричинити розвиток синдрому мальабсорбції або токсичного мегаколону.
Панкреатит, неінфекційний перитоніт.
З боку нирок та сечовидільної системи
Запалення та виразки сечового міхура, порушення функції нирок, порушення сечовипускання.
Повідомлялося про випадки ниркової недостатності, олігурії, анурії, порушення електролітного балансу, азотемії. У окремих випадках відзначалася протеїнурія.
З боку шкіри та підшкірних тканин
Екзантема, еритема, свербіж. Спостерігалися світлочутливість, алопеція, оперізувальний лишай, васкуліт, герпетиформні висипи на шкірі, кропив'янка, випадання волосся, порушення загоєння ран, збільшення ревматичних вузлів, синдром Стівенса-Джонсона та епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), болючість псоріатичних уражень. При ультрафіолетовому опроміненні під час терапії метотрексатом псоріатичні ураження можуть посилюватися. Зафіксовані випадки посилення пігментації шкіри та нігтів, акне, крововиливи у шкіру, екхімоз, мультиформна еритема, еритематозні шкірні висипання. Були поодинокі повідомлення про гостру пароніхію, фурункульоз, телеангіектазію, гідраденіт.
Повідомлялося про утворення виразок на шкірі у хворих на псоріаз. Можливі посилення пігментації нігтів, гостра пароніхія, фурункульоз та гідраденіт.
З боку м'язово-скелетної системи та м'яких тканин

Артралгія, міалгія, остеопороз, стресові переломи.
Інфекції та інвазії
Зниження резистентності до інфекцій, фарингіт; пропасниця. Відзначалися сепсис, опортуністичні інфекції (у деяких випадках можуть бути летальними), інфекції, спричинені цитомегаловірусом. Можливі випадки нокардіозу, гістоплазми, криптококового мікозу та розсіяного простого герпесу.
Травми та отруєння
Були окремі повідомлення повторна поява симптомів при радіаційних або сонячних опіках шкіри в анамнезі.
Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)
Повідомлялося про розвиток лімфом, які в деяких випадках регресували після відміни метотрексату. Згідно з останніми даними не встановлено, чи збільшується частота розвитку лімфом при лікуванні метотрексатом.
З боку судинної системи
Васкуліт, кровотечі різної локалізації, гіпотензія, тромбоемболічні явища (у тому числі тромбоз артерій та судин головного мозку, тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, тромбоз ретинальних вен, легенева емболія).
Ефекти загального характеру та місцеві реакції
Гарячка, загальне нездужання, некроз.
З боку імунної системи
Гіпогамаглобулінемія, алергічні реакції. У поодиноких випадках відзначені імуносупресія, анафілактичні реакції (анафілактичний шок), алергічний васкуліт.
З боку гепатобіліарної системи
Значне підвищення рівнів печінкових трансаміназ. Повідомлялося про жирове переродження печінки, фіброз та цироз печінки (часто зустрічається, незважаючи на нормальні показники печінкових ферментів за даними регулярного контролю); діабетоподібний метаболізм; зниження рівня сироваткового альбуміну. Г острий гепатит та гепатотоксичність, інколи реактивація хронічного гепатиту, гостра дистрофія печінки, гострий гепатичний некроз, Тяжка форма нефропатії, ниркова недостатність, запалення та утворення виразок сечового міхура, порушення сечовипускання, дизурія, олігурія, анурія, гіперурикемія, підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, азотемія, гематурія, протеїнурія.
Крім цього, спостерігалися герпетичний гепатит та печінкова недостатність.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз
Виразки та запалення піхви. Зафіксовані окремі випадки втрати лібідо, імпотенції, олігоспермії, розладів менструального циклу, виділення з піхви, безпліддя, гінекомастії.
З боку психічної сфери
Депресія, сплутаність свідомості, зміни настрою, інколи безсоння, минуще порушення сприйняття.
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.
Частота та ступінь тяжкості побічних ефектів залежать від доз та частоти прийому метотрексату. Однак серйозні побічні ефекти можуть спостерігатися навіть при лікуванні низькими дозами, тому важливо регулярно, через короткі інтервали часу контролювати стан пацієнта.
Спостерігалися такі побічні реакції як ексфоліативний дерматит, висипання, цитомегаловірусна інфекція, зменшення рівня альбумінів сироватки крові, дихальна недостатність, лімфопроліферативні захворювання, порушення сперматогенезу, аменорея, аборт, внутрішньоутробна загибель плода, вроджені вади розвитку.
Також повідомлялося про такі побічні реакції, що асоціювалися із застосуванням метотрексату, як остеопороз, розвиток цукрового діабету, інші метаболічні порушення та раптовий летальний наслідок.

Термін придатності.
3 роки.

Умови зберігання.
Не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 50 таблеток у поліпропіленовому контейнері, закритому поліетиленовою пробкою; по 1 контейнеру разом з інструкцією для медичного застосування у картонній коробці.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробники.
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 виробників та його адреса місця провадження 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