

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МЕТОТРЕКСАТ «ЕБЕВЕ»
(МЕТНОТРЕХАТ «ЕВЕВЕ»)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТС L01B A01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Активний ревматоїдний артрит у дорослих.

Поширений хронічний псоріаз, особливо у літніх людей та інвалідів, у разі недостатньої ефективності інших видів терапії.

Гострий лімфоцитарний лейкоз (підтримуюча терапія).

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).

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 ротової порожнини або шлунково-кишкового тракту.

Вагітність і період годування груддю.

Вакцинація живими вакцинами в період лікування метотрексатом.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки ковтають не розжовуючи, за годину до або через 1,5-2 години після прийняття їжі.

Лікування препаратом Метотрексат «Ебеве» має здійснюватися під наглядом лікаря- онколога, дерматолога або ревматолога, а також терапевта.

Дози при ревматоїдному артриті та псоріазі

Псоріаз. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг на тиждень одноразово або у вигляді розділених доз (три рази по 2,5 мг з інтервалами в 12 годин).

Ревматоїдний артрит. Рекомендована початкова доза – 7,5 мг один раз на тиждень.

Терапевтичний ефект зазвичай відзначається вже в перші 6 тижнів лікування, після чого стан пацієнтів продовжує поліпшуватися ще 12 і більше тижнів. Якщо через 6-8 тижнів терапії ознак поліпшення, а також ознак токсичних ефектів немає, дози можна поступово збільшувати на 2,5 мг на тиждень.

Зазвичай оптимальна тижнева доза становить 7,5-15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу в 20 мг. Якщо після 8 тижнів лікування у максимальній дозі ефекту немає, метотрексат має бути

відмінений. У разі досягнення терапевтичного ефекту продовжують лікування у мінімально можливих дозах. Оптимальна тривалість терапії метотрексатом поки що не визначена, однак попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом двох років у разі продовження підтримуючої терапії. Після припинення лікування метотрексатом симптоми хвороби можуть повертатися через 3-6 тижнів.

Дози при злоякісних онкологічних захворюваннях

Метотрексат можна застосовувати перорально в дозах до 30 мг/м² поверхні тіла. Вищі дози необхідно вводити парентерально. При підтримуючій терапії гострого лімфолейкозу метотрексат застосовують дітям перорально в дозах до 20 мг/м² поверхні тіла на тиждень у поєднанні з внутрішньовенним та інтратекальним введенням для профілактики ураження центральної нервової системи.

Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок

Метотрексат «Ебеве» необхідно з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок. Дози 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 призначають).

Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки

Метотрексат «Ебеве» призначають з великою обережністю (якщо це конче потрібно) пацієнтам зі значними порушеннями функції печінки (наявними чи в анамнезі, особливо спричиненими зловживанням алкоголем). Метотрексат не можна застосовувати при рівні білірубину > 85,5 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.

Побічні реакції.

Найсерйознішими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є пригнічення системи кровотворення та небажані реакції з боку травного тракту.

За частотою побічні реакції розділені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

З боку серцевої системи

Непоширені: випіт у порожнину перикарда.

Рідко поширені: тампонада перикарда.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Поширені: пригнічення функції кісткового мозку (проявляється переважно у вигляді лейкопенії, хоча можливі тромбоцитопенія, анемія або їхні комбінації).

Непоширені: панцитопенія.

Поодинокі: тяжке прогресуюче пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз.

З боку нервової системи

Поширені: сонливість, головний біль, стомлюваність.

Непоширені: при терапії низькими дозами метотрексату можливі незначні транзиторні порушення когнітивних функцій, незвичні відчуття у ділянці черепа.

Поодинокі: порушення зору, біль, міастенія або парестезії в кінцівках, зміни смаку (металічний присмак у роті), епілептичні напади, менінгізм, параліч.

З боку органа зору

Поширені: затуманений зір.

Непоширені: подразнення очей.

Рідко поширені: кон'юнктивіт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння

Поширені: 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 інтратрахеального застосування метотрексату.

Непоширені: носові кровотечі, альвеоліт, плевральний випіт.

Рідко поширені: легеневий фіброз, пневмоцистна пневмонія, задишка та бронхіальна астма.

Поодинокі: синдром, що проявляється плевральним болем та потовщенням плеври (при лікуванні метотрексатом у високих дозах).

З боку травного тракту

Дуже поширені: кишкові розлади, стоматит, нудота, запалення слизових оболонок, анорексія, диспепсія.

Поширені: діарея, виразки ротової порожнини.

Непоширені: ентерит, блювання.

Рідко поширені: виразки травного тракту.

Поодинокі: дія метотрексату на слизову оболонку кишечника може спричинити розвиток синдрому мальабсорбції або токсичного мегаколону; можливе блювання кров'ю та кровотечі.

З боку нирок та сечовидільної системи

Непоширені: запалення та виразки сечового міхура, порушення функції нирок, порушення сечовипускання.

Рідко поширені: ниркова недостатність, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Поширені: екзантема, еритема, свербіж.

Непоширені: світлочутливість, алопеція, оперізувальний лишай, васкуліт, герпетичні висипи на шкірі, кропив'янка.

Рідко поширені: посилення пігментації шкіри.

Поодинокі: синдром Стівенса-Джонсона і епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

При ультрафіолетовому опроміненні під час терапії метотрексатом псоріатичні ураження можуть посилюватися. 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

Непоширені: артралгія, міалгія, остеопороз.

Інфекції та інвазії

Дуже поширені: зниження резистентності до інфекцій, фарингіт.

Поширені: пропасниця.

Рідко поширені: сепсис.

Травми та отруєння

Поодинокі: повторна поява симптомів при радіаційних або сонячних опіках шкіри в анамнезі.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (в тому числі кисти та поліпи)

Поодинокі: 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

Поширені: васкуліт, кровотечі різної локалізації.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції

Поширені: гарячка, загальне нездужання, некроз.

Рідко поширені: погіршення загоювання ран.

З боку імунної системи:

Непоширені: гіпогамаглобулінемія.

Поодинокі: анафілактичні реакції, збільшення кількості ревматоїдних вузликів.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже поширені: значне підвищення рівнів печінкових трансаміназ.

Непоширені: цироз печінки, фіброз печінки, стеатоз печінки.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Непоширені: виразки та запалення піхви.

Поодинокі: втрата лібідо, імпотенція, олігоспермія, розлади менструального циклу, виділення з піхви.

З боку психічної сфери

Непоширені: депресія, сплутаність свідомості, зміни настрою.

Поодинокі: безсоння.

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.

Також повідомлялося про такі побічні реакції, що асоціювалися із застосуванням метотрексату, як остеопороз, аномальна («мегалобластна») морфологія еритроцитів, розвиток діабету, інші метаболічні порушення та раптова смерть.

Передозування.

Симптоми передозування. Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення.

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'язово в дозі, що дорівнює або перевищує 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.

У разі значного передозування може виникнути необхідність у гідратації організму та підльовування 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 дозволяє інтенсивний інтермітуючий гемодіаліз з використанням діалізаторів із високою проникністю («high-flux»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (препарат спричиняв загибель плоду та/або уроджені вади розвитку, особливо при застосуванні у першій триместр вагітності), тому його не слід застосовувати в період вагітності.

Пацієнти репродуктивного віку (і жінки, і чоловіки) та їхні партнери мають користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом шести 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.

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

Діти.

Препарат застосовують дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз (як підтримуюча терапія).

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом має здійснюватися під наглядом кваліфікованих лікарів-онкологів, дерматологів або ревматологів, які мають досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів.

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 літніх людей.

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 має бути призупинено, оскільки у разі продовження терапії можливий розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, що становлять загрозу для життя пацієнта.

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 фатальних токсичних реакцій, пацієнтів потрібно детально проінформувати щодо можливих ускладнень та рекомендованих застережних заходів.

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, білірубину, альбуміну сироватки і показників функції нирок, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітини. При наявності клінічних показань призначають дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту.

Під час лікування метотрексатом (щомісяця в перші 6 місяців і не рідше ніж кожні 3 місяці в подальшому, при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень) проводять наступні дослідження:

1. *Обстеження ротової порожнини і горла* для виявлення змін слизових оболонок.
2. *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.
3. *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, зважаючи на сучасні наукові рекомендації. При такій оцінці необхідно диференціювати пацієнтів без факторів ризику і пацієнтів групи ризику (наприклад, які раніше зловживали алкоголем, зі стійко підвищеним рівнем активності печінкових ферментів, захворюваннями печінки в анамнезі, спадковими захворюваннями печінки в сімейному анамнезі, хворих на цукровий діабет, пацієнтів із надмірною вагою, а також тих, які раніше приймали гепатотоксичні препарати або контактували з гепатотоксичними хімічними речовинами).
Повідомлялося про транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (до 2-3 разів понад верхню межу норми) у 13-20 % пацієнтів. У разі стійкого підвищення активності печінкових ферментів необхідно знижувати дози або припиняти лікування метотрексатом.

Оскільки метотрексат чинить токсичну дію на печінку, в 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).

4. *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, 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.

5. *Дослідження дихальної системи.* Необхідно уважно стежити за симптомами можливого розвитку порушень функції легень і, при необхідності, призначати дослідження функції легень. Легеневі захворювання вимагають швидкої діагностики і відміни метотрексату. Поява у період лікування метотрексатом відповідної симптоматики (особливо сухого, непродуктивного кашлю) або розвиток неспецифічного пневмоніту можуть свідчити про потенційну небезпеку ураження легень. У таких випадках метотрексат відмінюють і ретельно обстежують хворого. Хоча клінічна картина може варіювати, у типового пацієнта із 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.

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.

Рекомендується переривати лікування метотрексатом за один тиждень до хірургічних втручань і продовжувати терапію через один або два тижні після операції.

При підвищенні температури тіла ($> 38^{\circ}\text{C}$) елімінація метотрексату значно уповільнюється.

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

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. Жінки і чоловіки репродуктивного віку повинні користуватись ефективними контрацептивними засобами в період лікування а також протягом шести місяців після закінчення терапії метотрексатом. Лікар має інформувати пацієнтів дітородного віку та їхніх партнерів про можливий несприятливий вплив метотрексату на плід

Напої, які містять кофеїн і теофілін

Під час лікування метотрексатом необхідно уникати надмірного вживання напоїв, які містять кофеїн і теофілін (кави, солодких напоїв, які містять кофеїн, чорного чаю).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з 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.

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. При лікуванні метотрексатом пацієнтів, які приймають інші гепато- і гематотоксичні препарати (наприклад, лефлуномід), необхідна особлива обережність. 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 спектру 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 підвищуватися його концентрація в 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, петлеві 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.

Препарати, які діють несприятливо на кістковий мозок

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

Препарати, які спричиняють дефіцит фолатів

При супутній терапії препаратами, які спричиняють дефіцит фолатів (наприклад, сульфонамідами, триметопримом/сульфаметоксазолом), токсична дія метотрексату може посилюватись. Особлива обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів із 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 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 протонного насоса (наприклад, омепразолу або пантопразолу) 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 спостерігалось 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.

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.

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 кишечника, 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 в 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 год і становить в середньому 170 нг/мл.

Близько 50 % метотрексату зв'язується з білками плазми крові. Після розподілення метотрексат накопичується переважно в печінці, нирках та селезінці у вигляді поліглутаматів, які можуть утримуватися протягом тижнів та місяців. При застосуванні в 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 більше.

Приблизно 10 % від 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 каналцях).

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.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

Метотрексат «Ебеве» 2,5 мг: плоскоциліндричні таблетки з фаскою світло-жовтого кольору, допускається наявність білуватих краплень допоміжних речовин або краплень метотрексату від жовтого до оранжевого кольору;

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

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C.

Упаковка.

По 50 таблеток у білому поліпропіленовому контейнері, закритому білою поліетиленовою пробкою; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ.

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

Місцезнаходження.

Мондзесштрассе, 11

A-4866 Унтерах, Австрія.

Mondseestrasse, 11

A-4866 Unterach, Austria.