

Листок-вкладыш – информация для пациента

Метотрексат-Эбеве[®], 2,5 мг, таблетки

Метотрексат-Эбеве[®], 5 мг, таблетки

Метотрексат-Эбеве[®], 10 мг, таблетки

Действующее вещество: метотрексат

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Метотрексат-Эбеве[®], и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Метотрексат-Эбеве[®].
3. Прием препарата Метотрексат-Эбеве[®].
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Метотрексат-Эбеве[®].
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Метотрексат-Эбеве[®], и для чего его применяют

Препарат Метотрексат-Эбеве[®] содержит действующее вещество метотрексат, которое относится к фармакотерапевтической группе «противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты». Это цитотоксический препарат, который наиболее часто применяют для лечения раковых опухолей и рака крови. Он также способен

уменьшать нежелательные реакции со стороны защитной системы организма (иммуносупрессивное действие) и обладает противовоспалительным эффектом.

Показания к применению

Препарат Метотрексат-Эбеве® применяется у взрослых и детей в возрасте от 3 лет для лечения следующих заболеваний:

- злокачественное заболевание системы кроветворения (острый лимфобластный лейкоз) в качестве поддерживающей терапии;
- злокачественное заболевание лимфатической системы (неходжкинские лимфомы);
- опухоли, развивающиеся из клеток, окружающих эмбрион и участвующих в процессе его прикрепления к стенке матки (трофобластические опухоли);
- злокачественная опухоль кожи, происходящая из лимфоцитов (грибовидный микоз), при далеко зашедших стадиях;
- хроническое воспалительное заболевание суставов у детей (ювенильный артрит в форме полиартрита) при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Препарат Метотрексат-Эбеве® применяется у взрослых для лечения следующих заболеваний:

- хроническое воспалительное заболевание суставов у взрослых (ревматоидный артрит);
- хроническое неинфекционное аутоиммунное заболевание кожи (тяжелые формы псориаза) при отсутствии ответа на стандартную терапию.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Метотрексат-Эбеве®

Противопоказания

Не принимайте препарат Метотрексат-Эбеве®, если:

- у Вас или Вашего ребенка аллергия на метотрексат или на любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- у Вас или Вашего ребенка тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

- у Вас или Вашего ребенка тяжелое нарушение функции печени (билирубин в сыворотке крови более 5 мг/дл (85,5 ммоль/л));
- у Вас или Вашего ребенка были ранее нарушения со стороны системы кроветворения (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия);
- у Вас или Вашего ребенка тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция;
- Вы употребляете алкоголь в чрезмерных количествах;
- у Вас или Вашего ребенка снижен иммунитет (синдром иммунодефицита);
- Вам или Вашему ребенку планируется вакцинация живыми вакцинами;
- у Вас или Вашего ребенка язвы слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- Вы беременны или кормите грудью.

Если любое из перечисленных выше утверждений относится к Вам, обязательно сообщите об этом врачу.

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Метотрексат-Эбеве® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Сообщите врачу до начала приема препарата, если к Вам относится что-либо из перечисленного ниже:

- у Вас есть заболевание печени или почек;
- у Вас сахарный диабет;
- у Вас ожирение;
- у Вас была ранее терапия гепатотоксическими препаратами;
- у Вас обезвоживание организма;
- у Вас скопление жидкости в брюшной полости (асцит, перитонеальный выпот) или в плевральной полости (плевральный выпот);
- у Вас угнетение костномозгового кроветворения;
- у Вас простой герпес, опоясывающий герпес, ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз или другое паразитарное или инфекционное заболевание вирусной, грибковой или бактериальной природы;

- у Вас инфекции или воспаления слизистой оболочки полости рта;
- у Вас нарушение обмена веществ, при котором происходит избыточное накопление в тканях и суставах производных мочевой кислоты (подагра), в настоящее время или было ранее;
- у Вас камни в почках (уратный нефроуролитиаз) в настоящее время или были ранее;
- у Вас рвота и/или диарея;
- у Вас язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- у Вас воспаление кишечника (язвенный колит);
- у Вас нарушение проходимости (обструктивные заболевания) желудочно-кишечного тракта;
- у Вас была ранее химио- или лучевая терапия;
- у Вас общая слабость и повышенная утомляемость (астения);
- у Вас ацидурия (рН мочи менее 7);
- у Вас непереносимость некоторых сахаров;
- Вы младше 18 лет или старше 65 лет.

Препарат Метотрексат-Эбеве® является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним соблюдайте осторожность.

Во время применения препарата Метотрексат-Эбеве® возможно развитие тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом. Врач объяснит Вам возможные риски и необходимые меры предосторожности во время приема препарата Метотрексат-Эбеве®. Отмена метотрексата не всегда приводит к полному разрешению нежелательных реакций.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве® Вы будете находиться под тщательным наблюдением врача, чтобы он смог как можно скорее выявить признаки возможного токсического действия и неблагоприятных эффектов. При применении препарата по неонкологическим показаниям препарат принимается не ежедневно, а один раз в неделю.

При псориазе врач назначит Вам препарат Метотрексат-Эбеве® только в том случае, если у Вас тяжелая, не поддающаяся обычному лечению и ведущая к инвалидизации форма псориаза, так как при приеме метотрексата для лечения псориаза есть риск развития серьезных (и потенциально летальных) токсических реакций.

Перед началом приема препарата Ваш врач назначит Вам анализы крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, с оценкой активности «печеночных» трансаминаз, концентрации билирубина, альбумина плазмы крови, концентрации мочевой кислоты в плазме крови, функции почек (азот мочевины, клиренс креатинина и/или креатинин плазмы крови), а также рентгенографическое исследование грудной клетки, и, возможно, другие исследования, чтобы исключить туберкулез или вирусный гепатит.

В процессе лечения препаратом Метотрексат-Эбеве® Ваш врач может назначить Вам следующие исследования (ежемесячно в первые 6 месяцев и не реже, чем каждые 3 месяца в дальнейшем):

1. Обследование ротовой полости и глотки

Для выявления изменений слизистых оболочек.

2. Анализ крови с определением количества и соотношения белых клеток крови (лейкоцитарной формулы) и количества тромбоцитов

Даже при применении в обычных лечебных дозах метотрексат может внезапно вызывать угнетение кроветворения и повысить риск возникновения инфекций. В случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов врач может временно прекратить лечение препаратом Метотрексат-Эбеве® и назначить симптоматическую терапию. Вам необходимо немедленно сообщать врачу о любых признаках и симптомах, свидетельствующих о развитии инфекции (таких как усталость, лихорадка, озноб, головная боль, боль в животе, рвота, диарея, видимые воспалительные очаги инфекции).

3. Функциональные печеночные пробы

На фоне продолжительного применения препарата Метотрексат-Эбеве® возможно развитие острого гепатита и явлений хронической гепатотоксичности (например, при замещении ткани печени рубцовой соединительной тканью (фиброз и цирроз печени)). В связи с тем, что метотрексат оказывает токсическое действие на печень (гепатотоксичность), в период лечения препаратом не принимайте без явной необходимости другие гепатотоксичные препараты. Также следует исключить употребление алкоголя.

В случае продолжительного лечения (особенно при тяжелых формах псориаза, включая псориатический артрит) и возможного гепатотоксического действия метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут развиваться на фоне

нормальных печеночных проб, врач может назначить Вам диагностическое исследование клеток (биопсию) печени.

Биопсия печени проводится через 2–4 месяца после начала терапии метотрексатом на фоне присутствия факторов риска:

- злоупотребление алкоголем;
- постоянное повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- хронический вирусный гепатит;
- семейный анамнез заболевания печени.

А также при менее значимых факторах риска:

- сахарный диабет;
- ожирение;
- анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств/химических веществ.

После достижения суммарной кумулятивной дозы в 1,0–1,5 г врач может назначить Вам повторную биопсию печени.

Биопсия печени не показана:

- если у Вас отсутствуют факторы риска, перечисленные выше, и суммарная кумулятивная доза не достигает 1,0–1,5 г;
- если Вы пожилого возраста;
- если у Вас активные острые заболевания (например, дыхательной системы);
- если у Вас есть противопоказания к биопсии печени (например, нестабильное артериальное давление и частота сердечных сокращений (гемодинамика), изменение параметров свертывающей системы крови (коагулограммы));
- если у Вас неблагоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни.

Если при биопсии печени выявляются только изменения небольшой выраженности, врач может назначить Вам продолжение терапии метотрексатом. В случае выявления умеренных или выраженных изменений или в случае Вашего отказа от биопсии печени при постоянном повышении активности «печеночных» трансаминаз, врач отменит терапию метотрексатом. В случае фиброза минимальной выраженности врач может назначить Вам повторную биопсию печени через 6 месяцев.

4. Функциональные почечные пробы и исследование мочи

Поскольку препарат Метотрексат-Эбеве® выводится из организма преимущественно почками, в случае если у Вас есть нарушение функции почек, может наблюдаться повышение концентрации метотрексата в плазме крови, следствием чего могут быть тяжелые нежелательные реакции.

Лечение метотрексатом может вызывать нарушение функции почек (проявляющееся повышением в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты), а также приводить к острой почечной недостаточности с уменьшением количества выделяемой мочи (олигурией) или отсутствием мочи (анурией). Поэтому лечение метотрексатом в высоких дозах проводится только в том случае, если значение уровня креатинина находится в диапазоне стандартных значений.

5. Обследование дыхательной системы

Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и, при необходимости, сообщить о всех возникших нежелательных реакциях лечащему врачу. Появление в период лечения таких симптомов, как сухой непродуктивный кашель, повышение температуры тела, общее недомогание, боль в грудной клетке, одышка, могут свидетельствовать о потенциальном риске поражения легких. В случае подозрения на инфекционное поражение легких или неспецифический пневмонит, лечащий врач может отменить лечение препаратом Метотрексат-Эбеве® и назначить сопроводительную терапию.

В случае увеличения дозы препарата Ваш врач может увеличить частоту обследований.

Вакцинация

Так как препарат Метотрексат-Эбеве® может угнетать иммунитет, следует отказаться от вакцинации (если она не одобрена Вашим лечащим врачом) во время лечения препаратом и в интервале от 3 до 12 месяцев после завершения приема препарата. Членам Вашей семьи, проживающим с Вами, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита. Вам следует избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Инфекционные осложнения

Особенная осторожность требуется, если у Вас имеются хронические инфекционные заболевания вне периодов обострения (такие, как опоясывающий герпес, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. Вам следует прекратить

применение препарата и немедленно сообщить лечащему врачу, если во время терапии у Вас появятся такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, гриппоподобные симптомы, изъязвление слизистой оболочки полости рта, воспаление во рту (стоматит), выраженная общая слабость, кровохарканье, геморрагическая сыпь, диарея, черный дегтеобразный стул (мелена) или появление примесей крови в стуле, которые могут быть предвестниками развития жизнеугрожающих осложнений, таких как воспалительное заболевание слизистой оболочки тонкого кишечника (геморрагический энтерит) и сквозное повреждение (прободение) стенки кишечника. При повышении температуры тела (более 38 °С) выведение метотрексата значительно замедляется.

Накопление жидкости в организме (гидроторакс, асцит)

Если у Вас выявлено состояние, приводящее к накоплению значимого количества жидкости в полостях тела (в грудной полости – гидроторакс, в брюшной полости – асцит), перед началом терапии метотрексатом лечащий врач выполнит процедуру по удалению жидкости (дренирования), либо отменит терапию метотрексатом.

Сахарный диабет

Если у Вас инсулин-зависимый сахарный диабет, Ваш врач будет соблюдать особую осторожность при лечении препаратом, так как описаны случаи развития цирроза печени без предшествующего повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Синдром лизиса опухоли

Как и другие цитотоксические препараты, препарат Метотрексат-Эбеве® может вызывать развитие синдрома распада (лизиса) опухоли, если у Вас интенсивно растущее злокачественное новообразование. Для предотвращения развития данного осложнения врач назначит Вам специальное поддерживающее лечение.

Лучевая терапия

Применение метотрексата в сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития отмирания (некроза) мягких тканей или отмирания костной ткани (остеонекроза). Следует немедленно сообщить врачу, если у Вас появятся боли в мышцах, костях, суставах.

Необходимость применения фолиевой и фолиниевой кислот

Одновременное применение фолиевой кислоты или фолиниевой кислоты может снижать токсическое действие метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопеция

и повышение уровня печеночных ферментов). Перед применением препаратов фолиевой кислоты следует проверить концентрацию витамина В₁₂, поскольку потребление фолата может маскировать состояние дефицита витамина В₁₂, особенно у взрослых в возрасте старше 50 лет. Врач будет тщательно контролировать Ваше состояние, если Вам проводилась лучевая терапия или у Вас нарушено общее состояние.

Обезвоживание

Обезвоживание также может усиливать токсическое действие препарата Метотрексат-Эбеве[®], поэтому при развитии состояний, которые могут привести к развитию обезвоживания (выраженная рвота, диарея), врач может временно отменить терапию метотрексатом до разрешения этих состояний.

Лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о развитии поражений центральной нервной системы (лейкоэнцефалопатии) у пациентов, получавших лечение метотрексатом.

Воспаление капсулы селезенки

Если Вы принимаете метотрексат по поводу острого лимфолейкоза, немедленно сообщите Вашему врачу при появлении боли в животе слева сверху (в левой эпигастральной области). Боль может появиться вследствие развития воспалительного процесса в капсуле селезенки на фоне распада опухолевых клеток.

Хирургические операции

Если Вам запланирована хирургическая операция, лечащий врач отменит терапию препаратом Метотрексат-Эбеве[®] за одну неделю до хирургической операции и возобновит через одну или две недели после операции.

Новообразования

Препарат Метотрексат-Эбеве[®] может повышать риск развития новообразований (главным образом лимфом). Сообщалось о случаях развития злокачественных лимфом при терапии низкими дозами метотрексата. В таких случаях врач отменит препарат Метотрексат-Эбеве[®]. Если спонтанной регрессии лимфомы не наблюдается, врач назначит соответствующую цитотоксическую терапию.

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

Сообщалось о возникновении тяжелых, иногда смертельных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), после однократного или длительного применения метотрексата. Симптомами таких реакций могут быть распространенные по всему телу различные высыпания, в том числе с изъязвлением, сопровождающиеся болью, зудом, повышением температуры тела и ухудшением общего самочувствия.

Фоточувствительность (фотосенсибилизация)

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития поражений кожи (дерматитов) и ожогов кожных покровов под действием солнечного и ультрафиолетового облучения (УФ). Не подвергайте незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению и не злоупотребляйте лампой УФ-облучения (возможна реакция фотосенсибилизации). Если Вы принимаете препарат Метотрексат-Эбеве® по поводу псориаза, возможно обострение заболевания на фоне УФ-облучения во время лечения метотрексатом.

Пожилрой возраст

Если Вы пожилой человек, врач будет соблюдать большую осторожность при применении препарата Метотрексат-Эбеве® и будет контролировать Ваше состояние чаще, чем у пациентов более молодого возраста, на предмет выявления ранних признаков токсичности терапии. Врач скорректирует дозу с учетом пожилого возраста, функции печени и почек. Для пациентов старшего возраста (от 55 лет и старше) были разработаны частично модифицированные протоколы лечения (например, при лечении острого лимфобластного лейкоза).

Дети

Не давайте препарат Метотрексат-Эбеве® детям младше 3 лет, эффективность и безопасность при применении у пациентов в этой возрастной группе не установлены.

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

Другие препараты и препарат Метотрексат-Эбеве®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Врачу необходимо знать о препаратах, которые Вы принимаете, чтобы учесть возможные

нежелательные реакции, которые могут развиваться из-за взаимодействия различных препаратов с препаратом Метотрексат-Эбеве[®], а также, возможно, скорректировать дозы принимаемых Вами препаратов.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать токсическое действие на печень (гепатотоксичность)

Азатиоприн, сульфасалазин, ретиноиды (препараты на основе витамина А).

Лефлуномид (препарат для лечения ревматоидного и псориатического артрита).

Лекарственные взаимодействия, которые усиливают токсическое действие на систему кроветворения и желудочно-кишечный тракт

Пенициллины, ципрофлоксацин, цефалотин, гликопептиды, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин, ко-тримоксазол, пробенецид (препарат для лечения подагры), петлевые диуретики (мочегонные препараты), пиразолы (например, фенилбутазон), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать угнетение кроветворения (миелосупрессию) и стоматит и токсическое действие на нервную систему (нейротоксичность)

Оксид азота (применяемый при искусственной вентиляции легких (ИВЛ)).

Сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать дефицит фолатов

Сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, триамтерен.

Лекарственные взаимодействия, которые усиливают токсичность метотрексата

Непрямые антикоагулянты (например, варфарин); препараты, снижающие уровень холестерина в крови (гиполипидемические препараты), например, колестирамин; препараты на основе солей золота (применяемые в лечении туберкулеза); препарат для лечения отравлений тяжелыми металлами и ревматоидного артрита (пеницилламин); препарат для лечения малярии (гидроксихлорохин); препарат для лечения язвенного колита и ревматоидного артрита (сульфасалазин); препараты для подавления иммунитета (азатиоприн, циклоспорин); группа обезболивающих и противовоспалительных препаратов (например, дериваты амидопирина), парааминобензойной кислоты, барбитураты, доксорубин, пероральные контрацептивы, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид,

салицилаты, сульфонамиды, тетрациклины, транквилизаторы, препараты сульфонилмочевины, пенициллинов, пристиамицина и хлорамфеникола.

Лекарственные взаимодействия, которые могут снижать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на печеночно-кишечную циркуляцию

Тетрациклин, хлорамфеникол, неомицин и не всасываемые в желудочно-кишечном тракте антибиотики широкого спектра действия – препараты для лечения различных микробных инфекций.

Лекарственные взаимодействия, которые повышают концентрацию мочевой кислоты в крови и могут увеличивать риск развития заболеваний почек (нефропатии)

Аллопуринол, колхицин, сульфипиразон – препараты для лечения подагры.

Лекарственные взаимодействия, которые нарушают выведение метотрексата почками (почечную элиминацию)

Омепразол, пантопразол и лансопразол – препараты для снижения кислотности желудочного сока.

Лекарственные взаимодействия, которые снижают концентрацию метотрексата в крови

Флуклоксациллин, противоэпилептические препараты, фторурацил.

Сочетание с лучевой терапией

Может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Вакцинация

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном применении с живой вакциной могут развиваться тяжелые реакции на введение живых микроорганизмов.

Лекарственные взаимодействия, которые снижают противоопухолевую активность

Аспарагиназа – препарат, применяемый для лечения онкологических заболеваний.

Лекарственные взаимодействия, которые увеличивают концентрацию метотрексата в плазме крови

Меркаптопурин – препарат для лечения онкологических заболеваний. При совместной терапии может потребоваться коррекция дозы меркаптопурина.

Леветирацетам – препарат для лечения судорог. Концентрации метотрексата и леветирацетама будут тщательно контролироваться у пациентов, совместно получающих

оба этих препарата.

Лекарственные взаимодействия, которые могут вызывать герпетическую инфекцию и развитие постгерпетической невралгии

Глюкокортикостероиды – препараты для лечения различных заболеваний, в том числе тяжелых состояний.

Лекарственные взаимодействия, которые могут увеличивать риск нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультподобные эпизоды

Цитарабин – препарат для лечения онкологических заболеваний.

Препарат Метотрексат-Эбеве® с напитками и алкоголем

Вероятность токсического воздействия метотрексата на печень возрастает в случае регулярного употребления алкоголя и сопутствующего применения других токсичных для печени препаратов (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды). Если Вы применяете другие лекарственные препараты, которые могут токсично воздействовать на печень, Вы должны находиться под тщательным наблюдением врача. Во время лечения метотрексатом следует исключить употребление алкоголя.

В период лечения метотрексатом избегайте чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин и теофиллин (кофе, сладкие напитки, содержащие кофеин, черный чай).

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Контрацепция у мужчин и женщин

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

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

метотрексата.

Беременность

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

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

Если все же беременность возникла, или применение препарата во время беременности Вам необходимо, врачу потребуется провести медицинскую оценку рисков и вреда для ребенка, связанных с применением препарата, а также провести дополнительное ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

Поскольку метотрексат может вызвать генетические мутации у плода, парам, желающим иметь ребенка, рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования и получить информацию о риске влияния на репродуктивное здоровье еще до начала лечения.

Грудное вскармливание

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

Фертильность

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

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Из-за вероятности проявления таких нежелательных реакций, как повышенная

утомляемость, сонливость, головная боль и спутанность сознания, соблюдайте осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Эти эффекты могут усиливаться при совместном употреблении алкоголя.

При появлении описанных нежелательных реакций, воздержитесь от выполнения указанных видов деятельности.

Препарат Метотрексат-Эбеве® содержит лактозу

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

3. Прием препарата Метотрексат-Эбеве®

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

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

Препарат Метотрексат-Эбеве® для лечения ревматоидного артрита, ювенильного артрита и псориаза принимайте **только один раз в неделю!**

Не принимайте препарат Метотрексат-Эбеве® ежедневно (если специально не назначено) при лечении рака.

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

Пожалуйста, очень внимательно прочтите раздел 3 листка-вкладыша.

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

Рекомендуемая доза

Поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза

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

Неходжкинские лимфомы (в составе комплексной терапии)

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

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

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

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

Трофобластические опухоли

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

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

Грибовидный микоз (кожная Т-клеточная лимфома)

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

Ревматоидный артрит

Начальная доза обычно составляет 7,5 мг один раз в неделю, которая принимается одномоментно. Терапевтический эффект достигается в течение 6 недель, при этом улучшение Вашего состояния наступает после дополнительных 12 недель применения препарата или более. При отсутствии ответа на терапию после 6–8 недель и отсутствии

токсических симптомов дозу препарата можно постепенно увеличивать на 2,5 мг в неделю. Обычно оптимальная доза составляет от 7,5 до 15 мг, при этом доза не должна превышать 20 мг в неделю.

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

Псориаз

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

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Если Вы пожилой человек (старше 65 лет), Вам может потребоваться снижение доз метотрексата, поскольку с возрастом ухудшается функция печени и почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Если у Вас нарушена функция почек, врач скорректирует дозу в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин дозу снижают на 50 %, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин метотрексат применять не следует).

Пациенты с нарушением функции печени

Если у Вас нарушена функция печени, Ваш врач будет назначать препарат Метотрексат-Эбеве® с особой осторожностью. Метотрексат нельзя применять при концентрации билирубина в плазме более 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л).

Применение у детей и подростков

Рекомендованная доза у детей и подростков с ювенильным хроническим артритом в форме полиартрита составляет 10–15 мг/м² ППТ в неделю. В случаях недостаточной

эффективности лечения недельная доза препарата может быть увеличена до 20 мг/м² ППТ в неделю. Однако при увеличении дозы показано также увеличение частоты мониторинга состояния пациента.

Путь и (или) способ введения

Внутрь, за 1 ч перед или через 1,5–2 ч после приема пищи, не разжевывая. Дозы и сроки лечения устанавливают индивидуально.

Если Вы приняли препарата Метотрексат-Эбеве® больше, чем следовало

Если Вы приняли препарата Метотрексат-Эбеве® больше, чем следовало, **немедленно** обратитесь в ближайшее отделение неотложной помощи или свяжитесь с врачом.

У Вас могут возникнуть следующие симптомы: симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, миелосупрессия) и со стороны пищеварительной системы (мукозит, стоматит, язвы в ротовой полости, тошнота, рвота, изъязвления и кровотечения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)). В некоторых случаях симптомов токсичности не было.

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

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

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

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

Если Вы забыли принять препарат Метотрексат-Эбеве®

Проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Если Вы прекратили прием препарата Метотрексат-Эбеве®

Длительность терапии препаратом Метотрексат-Эбеве® определит Ваш лечащий врач. Не прекращайте прием препарата самостоятельно без консультации с врачом.

При наличии вопросов по приему препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Метотрексат-Эбеве® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Важно, чтобы Вы сообщали врачу обо всех появившихся у Вас нежелательных реакциях, чтобы он мог предпринять соответствующие меры (например, временно приостановить или отменить лечение, изменить дозу и продолжительность приема препарата, назначить дополнительную терапию).

Некоторые нежелательные реакции могут быть серьезными и опасными для жизни. Немедленно обратитесь за медицинской помощью, если у Вас возникнут какие-либо из следующих нежелательных реакций при приеме препарата Метотрексат-Эбеве®:

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- уменьшение числа лейкоцитов в крови (лейкопения) – может проявляться температурой до 39–40 °С, кровоточивостью десен, болью при глотании;
- диарея (особенно в первые 24–48 ч после начала лечения);
- рвота.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- снижение числа всех клеток крови (панцитопения);
- угнетение кроветворения в костном мозге (миелосупрессия) – может проявляться кровотечениями и усталостью;
- резкое снижение числа клеток крови – гранулоцитов (агранулоцитоз) – может проявляться температурой до 39–40 °С, болью в горле, язвами полости рта, резкой слабостью, потливостью, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен и синяками;
- воспалительное заболевание легких (интерстициальный пневмонит/альвеолит), в том числе со смертельным исходом, вне зависимости от дозы и длительности терапии

метотрексатом. Симптомы, свидетельствующие о потенциально серьезном повреждении легких при интерстициальном пневмоните: сухой, непродуктивный кашель, одышка, прогрессирующая до одышки в покое, боль в груди, повышение температуры тела.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- инфекционные заболевания, которые развиваются у людей с различными типами иммунодефицитов (оппортунистические инфекции с возможным смертельным исходом);
- рак лимфатической системы (злокачественная лимфома) – симптомы могут включать слабость, повышенную утомляемость, повышение температуры тела, потерю веса, увеличение лимфатических узлов;
- аллергические реакции вплоть до анафилактического шока – симптомы могут включать покраснение кожи, крапивницу, сыпь, зуд, проблемы с глотанием или дыханием, учащенное сердцебиение;
- подавление иммунитета (иммуносупрессия);
- слабость и потеря чувствительности в половине тела (левой или правой) (гемипарез);
- кровотечение в ЖКТ;
- воспаление поджелудочной железы (панкреатит) – может проявляться сильной болью в верхней части живота, потерей аппетита, тошнотой и рвотой;
- высыпания на коже по всему телу и слизистых оболочках, болезненность, отечность и сильный зуд (злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона));
- воспалительные поражения кожи с образованием на ней заполненных жидкостью пузырей, пятен, узелков (нодулез), мокнущих эрозий, корок, отслойка участков кожи, замедление заживления ран, острое нарушение общего состояния (токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла));
- нарушение работы почек (тяжелая нефропатия), почечная недостаточность, нарушения мочеиспускания, расстройства мочеиспускания (дизурия), уменьшение количества выделяемой мочи (олигурия), отсутствие мочи (анурия);
- повышение температуры тела, покраснение кожи лица, головная боль, ломота в суставах (лихорадка).

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- заражение крови (сепсис, включая сепсис со смертельным исходом) – может проявляться температурой более 40 °С, учащением пульса и дыхания, снижением артериального давления;
- поражение центральной нервной системы (лейкоэнцефалопатия) – может проявляться рассеянностью и апатичностью;
- нарушения зрения (частично тяжелые);
- внезапная нечеткость или потеря зрения в одном глазу (тяжелый тромбоз вен сетчатки);
- осложнения, вызванные закупоркой тромбом артерий и вен (тромбоэмболические осложнения, включая артериальные тромбозы, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен);
- остановка дыхания;
- закупорка тромбом легочной артерии (тромбоэмболия легочной артерии) – может проявляться одышкой, болью за грудиной и снижением артериального давления;
- острое воспаление печени (острый гепатит) – может проявляться пожелтением кожных покровов и белков глаз, потемнением мочи, тошнотой, рвотными позывами, рвотой, сниженным аппетитом и болью в правом подреберье.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000):

- преходящая слепота, потеря зрения;
- кровоизлияние или накопление жидкости между сердцем и его наружной оболочкой (тампонада полости перикарда, выпот в полость перикарда) – могут проявляться одышкой, головокружением и расширением вен на шее;
- кровавая рвота (гематемезис);
- токсическое поражение и раздутие толстого кишечника (токсический мегаколон);
- тяжелые нарушения работы печени (острый некроз печени, острая дистрофия печени, в том числе на фоне острого герпетического гепатита, печеночная недостаточность) – могут проявляться пожелтением кожных покровов и белков глаз, потемнением мочи, тошнотой, рвотными позывами, рвотой, сниженным аппетитом и болью в правом подреберье.

Частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных):

- поражение головного мозга (энцефалопатия) – может проявляться сильной головной болью, тошнотой, зрительными нарушениями, рвотой;

- боль в груди;
- воспаление слизистой брюшной полости (неинфекционный перитонит);
- нарушение целостности стенки (перфорация) кишечника.

Другие возможные нежелательные реакции перечислены ниже. Если эти нежелательные реакции будут протекать в тяжелой форме, обратитесь к Вашему лечащему врачу.

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- уменьшение числа тромбоцитов (тромбоцитопения) – может проявляться кровоточивостью десен, спонтанным образованием синяков;
- головная боль;
- головокружение (вертиго);
- кашель;
- потеря аппетита;
- боль в области живота;
- тошнота;
- воспалительное поражение в полости рта с образованием язв (язвенный стоматит, особенно в первые 24–48 ч после начала лечения);
- изменения в анализах крови (такие, как повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови, снижение клиренса креатинина);
- выпадение волос (алопеция);
- повышенная утомляемость;
- недомогание.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- инфекционное заболевание, вызываемое вирусом ветряной оспы (опоясывающий герпес) – может проявляться такими симптомами как общее недомогание, лихорадка, зуд, жжение, высыпания;
- снижение содержания гемоглобина и числа эритроцитов (анемия) – может проявляться головокружением, усталостью, слабостью, шумом в ушах, снижением

работоспособности, бледностью кожи;

- сонливость;
- воспаление слизистой оболочки глаза (конъюнктивит);
- высыпания на коже (экзантема);
- покраснение кожи (эритема);
- зуд кожных покровов;
- розовая или красная кожная сыпь с пузырьками, чешуйчатыми бляшками на участках, непосредственно подверженных воздействию солнца (фоточувствительность);
- образование язв на коже (изъязвление кожи).

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- носовое кровотечение (у пациентов, принимающих метотрексат для лечения ревматического заболевания – частота неизвестна);
- сахарный диабет;
- психическое расстройство, сопровождающееся устойчивым снижением настроения (депрессия);
- спутанность сознания;
- воспаление сосудов (васкулит, в том числе аллергический васкулит);
- образование рубцов в легких (фиброз легких) – может проявляться одышкой и сухим кашлем при физической нагрузке, непрекращающейся болью в области грудной клетки, быстрой утомляемостью на фоне затрудненного дыхания, похудением без изменения диеты;
- накопление жидкости в плевральной полости (выпот в плевральную полость);
- образование язв (изъязвление) в слизистой оболочке ЖКТ;
- гепатотоксичность, накопление жира в клетках печени (жировой гепатоз), развитие жирового перерождения (стеатоза), замещение тканей печени соединительной тканью (хронический фиброз или цирроз печени);
- снижение белка-альбумина в плазме крови (гипоальбуминемия);
- боль в суставах (артралгия);
- боль в мышцах (миалгия);
- снижение прочности костей и повышение риска переломов (остеопороз);

- воспаление слизистой оболочки стенки мочевого пузыря с образованием язв и с вероятностью возникновения крови в моче (цистит с изъязвлением слизистой оболочки мочевого пузыря и возможной гематурией);
- аномалии развития плода;
- воспаление слизистой влагалища (вагинит) и образование язв (изъязвление) на слизистой оболочке влагалища.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- анемия, вызванная дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (мегалобластная анемия) — может проявляться бледностью, слабостью, учащенным сердцебиением, снижением артериального давления;
- временное снижение памяти, умственной работоспособности (транзиторное нарушение когнитивных функций);
- нестабильное эмоциональное состояние (эмоциональная лабильность);
- снижение мышечной силы в какой-либо части тела (парез);
- нарушения речи, включая затруднение произношения, искажение слов и отдельных звуков (дизартрию) и трудности с восприятием и формированием речи (афазию);
- снижение артериального давления;
- чувство першения в глотке, незначительная боль при глотании (фарингит);
- приостановка дыхания (апноэ);
- воспаление тонкого кишечника (энтерит);
- воспаление десен (гингивит);
- черный дегтеобразный стул (мелена);
- нарушение всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции);
- угри (акне);
- кожные точечные кровоизлияния (петехии);
- синяки (экхимозы);
- пятна синюшно-красного цвета, волдыри или пузырьки (многоформная эритема);
- красноватая (эритематозная) сыпь;
- потемнение (усиление пигментации) ногтей;
- отслоение ногтевой пластины (онихолиз);

- перелом кости из-за регулярной повышенной нагрузки (стрессовый перелом);
- повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови (гиперурикемия);
- повышение концентрации мочевины в плазме крови;
- повышение концентрации креатинина в плазме крови;
- повышение концентрации азота в плазме крови (азотемия);
- преждевременное прерывание беременности;
- временное снижение числа сперматозоидов (преходящая олигоспермия);
- временные (преходящие) нарушения менструального цикла.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000):

- вирусные и грибковые инфекционные заболевания (гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции (включая пневмонию), диссеминированный простой герпес, нокардиоз, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*);
- метаболические нарушения, которые могут возникнуть как осложнение лечения рака (синдром лизиса опухоли) – могут проявляться тошнотой, рвотой, диареей, потерей аппетита, судорогами, нарушениями сердечного ритма, мышечными судорогами или спазмами;
- нарушение функции кроветворения костного мозга (апластическая анемия);
- повышение числа эозинофилов в крови (эозинофилия);
- снижение числа нейтрофилов в крови (нейтропения);
- увеличение лимфатических узлов (лимфаденопатия, частично обратимая);
- образование злокачественных опухолей из лимфоидной ткани путем аномального деления лимфоцитов (лимфопролиферативные заболевания);
- тяжелое прогрессирующее угнетение функции костного мозга;
- снижение количества антител (гипогаμμαглобулинемия);
- мышечная слабость (миастения);
- боль в конечностях;
- металлический привкус во рту (извращение вкуса);
- воспаление мозговых оболочек (острый асептический менингит) – может проявляться лихорадкой, головной болью, болью при движении глазных яблок, светобоязнью,

анорексией, тошнотой и рвотой, мышечными болями;

- паралич, рвота (менингизм);
- бессонница;
- синдромы поражения черепно-мозговых нервов – могут проявляться снижением обоняния, невозможностью поднять бровь, зажмурить глаз или улыбнуться пораженной стороной лица;
- ощущение онемения и покалывания в конечностях (парестезия);
- снижение кожной чувствительности (гипестезия);
- отек мягких тканей вокруг глаза (периорбитальный отек);
- воспаление века (блефарит);
- слезотечение и светобоязнь;
- воспаление наружной оболочки сердца (перикардит);
- хроническая интерстициальная болезнь легких, реакции, подобные бронхиальной астме – сопровождаются кашлем, одышкой, отклонениями в функциональных легочных пробах;
- множественное гнойное воспаление волосяных луковиц в коже (фурункулез);
- сосудистые звездочки (телеангиоэктазия);
- острое воспаление околоногтевого валика (острый паронихий);
- кровь в моче (гематурия);
- белок в моче (протеинурия);
- гибель плода;
- нарушения выработки организмом сперматозоидов (нарушения сперматогенеза) или яйцеклеток (нарушения овогенеза);
- импотенция;
- бесплодие;
- потеря полового влечения (потеря либидо);
- патологические влагалищные выделения;
- нарушения менструального цикла;
- увеличение грудных желез у мужчин (гинекомастия).

Частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных):

- вирусные инфекционные заболевания (пневмония, реактивация вируса гепатита В, обострение течения гепатита С);
- рак кожи;
- поражение центральной и/или периферической нервной системы (нейротоксичность);
- воспаление паутинной оболочки головного или спинного мозга (арахноидит);
- слабость и снижение чувствительности в нижней части тела (параплегия);
- сонливость, нарушение ориентации в месте и времени (ступор);
- нарушения координации и равновесия (атаксия);
- утрата приобретенных знаний, навыков и снижение способности к обучению (деменция);
- повышенное давление спинномозговой жидкости;
- звон в ушах;
- поражение сетчатки (ретинопатия);
- снижение концентрации кислорода в тканях организма (гипоксия);
- легочное альвеолярное кровотечение – может проявляться одышкой, кашлем и кровохарканьем и быть признаком токсического поражения легких;
- воспаление языка (глоссит);
- лекарственная сыпь с повышением уровня эозинофилов в крови (эозинофилией) и системной симптоматикой (DRESS-синдром);
- воспаление кожи (дерматит) – может проявляться как покраснение, отеки, шелушение кожи, образование пузырьков, корок, зуд;
- шелушение кожи;
- тяжелое воспаление кожи (экссфолиативный дерматит). На фоне терапии метотрексатом возможно развитие осложнений со стороны псориатических узелков вследствие воздействия ультрафиолетового излучения;
- разрушение или отмирание клеток костной ткани (остеонекроз) – может проявляться болью и ограничениями в движении;
- разрушение костной ткани челюсти (остеонекроз челюсти) вследствие лимфопролиферативных заболеваний – может проявляться отеком, покраснением слизистой оболочки, кровоточивостью десен, снижением чувствительности;

- дисфункция мочеполовой системы (урогенитальная дисфункция) – может проявляться жжением и учащенным мочеиспусканием, зудом и сухостью в области наружных половых органов и влагалища;
- озноб;
- отеки.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, выявленным на территории государства – члена Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

E-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

5. Хранение препарата Метотрексат-Эбеве®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке после «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Метотрексат-Эбеве® содержит

Действующим веществом является метотрексат.

Метотрексат-Эбеве®, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг метотрексата.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Метотрексат-Эбеве®, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг метотрексата.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Метотрексат-Эбеве®, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг метотрексата.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Препарат Метотрексат-Эбеве® содержит лактозу (см. раздел 2 листка-вкладыша).

Внешний вид препарата Метотрексат-Эбеве® и содержимое упаковки

Таблетки.

Метотрексат-Эбеве®, 2,5 мг, таблетки

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

красного цвета).

Метотрексат-Эбеве[®], 5 мг, таблетки

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

Метотрексат-Эбеве[®], 10 мг, таблетки

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

Первичная упаковка

Метотрексат-Эбеве[®], 2,5 мг, таблетки

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

Метотрексат-Эбеве[®], 5 мг, таблетки

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

Метотрексат-Эбеве[®], 10 мг, таблетки

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

Вторичная упаковка

Метотрексат-Эбеве[®], 2,5 мг, таблетки

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

Метотрексат-Эбеве[®], 5 мг, таблетки

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

Метотрексат-Эбеве[®], 10 мг, таблетки

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

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

Не все размеры упаковок могут быть представлены в продаже.

Держатель регистрационного удостоверения

Словения

Сандоз д.д.,

Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

Производитель

Выпускающий контроль качества

Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике-Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия.

Лек д.д., Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения.

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

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

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

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

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

Республика Беларусь

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

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

Телефон: +375 (17) 370 16 20;

Факс: +375 (17) 370 16 21.

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

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

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза:
<http://ees.eaeunion.org/>