



**Листок-вкладыш – информация для потребителя
МЕТОТРЕКСАТ, 2,5 мг и 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Действующее вещество: метотрексат**

Перед применением 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, работнику аптеки или медицинской сестре.
- 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, работнику аптеки или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 данного листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ.
3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что из себя представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ,
и для чего его применяют**

Препарат МЕТОТРЕКСАТ, 2,5 мг и 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой, представляет собой лекарственный препарат, который препятствует росту злокачественных новообразований, обладает иммуносупрессивным и противовоспалительным действием.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ применяют у взрослых при:

ревматических заболеваниях и заболеваниях кожи, таких как:

– активный ревматоидный артрит (РА);

– тяжелые, неподдающиеся лечению, инвалидизирующие формы псориаза при неэффективности других видов терапии, таких как фототерапия, ПУВА-терапия и ретиноиды, а также тяжелые формы псориатического артрита;

онкологических заболеваниях, таких как:

– злокачественные опухоли и злокачественные заболевания системы крови в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

**2. О чем следует знать перед применением
препарата МЕТОТРЕКСАТ**

Важное предупреждение о режиме дозирования метотрексата: для лечения ревматических заболеваний и заболеваний кожи метотрексат должен применяться только **1 раз в неделю**. Неправильное применение метотрексата может привести к развитию серьезных нежелательных эффектов, в том числе с летальным исходом. Пожалуйста, прочтите раздел 3 «Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ» очень внимательно. Обратитесь к лечащему врачу или фармацевту перед применением

препарата МЕТОТРЕКСАТ при появлении каких-либо вопросов.

Не принимайте препарат МЕТОТРЕКСАТ:

- если у вас аллергия на метотрексат или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у вас острые или хронические инфекционные заболевания (например, туберкулез или ВИЧ-инфекция);
- если у вас воспаление слизистой оболочки рта или язвы полости рта;
- если у вас язвы желудочно-кишечного тракта;
- если у вас тяжелое заболевание печени (ваш лечащий врач оценит тяжесть состояния);
- если у вас тяжелое заболевание почек (ваш лечащий врач оценит тяжесть состояния);
- при заболеваниях кроветворной системы (например, после предыдущих лучевой терапии или химиотерапии);
- при заболеваниях крови;
- при злоупотреблении алкоголем, при заболевании печени, связанном со злоупотреблением алкоголем, или других хронических заболеваниях печени;
- при иммунодефиците (снижении защитной функции организма);
- при беременности (если нет жизненно важных показаний) и в период кормления ребенка грудью;
- при одновременной вакцинации живыми вакцинами;
- при возрасте до 18 лет.

Вам не следует вводить живые вакцины во время лечения препаратом МЕТОТРЕКСАТ.

Особые указания и меры предосторожности

Назначение метотрексата осуществляется только врачом, имеющим опыт работы с препаратом и особенностями его действия.

Ваш врач объяснит вам возможную пользу и риски терапии метотрексатом, включая ранние признаки и симптомы токсичности. Вы будете находиться под пристальным наблюдением, чтобы можно было быстро обнаружить симптомы токсичности.

До начала терапии

До начала терапии метотрексатом лечащий врач должен провести развернутый анализ крови, анализ показателей функции печени и почек. При необходимости следует сделать рентгенографию органов грудной клетки. Дальнейшие исследования могут проводиться во время и после лечения. Кроме упомянутых выше, дополнительно будет проводиться осмотр полости рта и горла. При увеличении дозы могут потребоваться более частые обследования.

Не пропустите прием к врачу для сдачи анализов крови. Вам потребуется обязательно пройти все обследования.

Если в результате исследований любой из показателей будет выходить за рамки нормы, лечение проводить нельзя.

Во время лечения метотрексатом необходимо внимательно следить за развитием симптомов токсичности. При появлении симптомов токсичности (см. раздел 4 «Возможные нежелательные реакции») необходимо немедленно обратиться к врачу, который назначит требуемые лабораторные анализы и обследования, и сообщит вам о дальнейших мерах.

Если вы, ваш партнер или опекун заметили появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов, включая мышечную слабость, нарушение зрения, изменения мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к врачу. Описанные состояния могут быть

симптомами очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Прекращение применения препарата не всегда приводит к полному устранению нежелательных реакций.

Рекомендуемые последующие исследования и меры предосторожности

При применении метотрексата, даже в низких дозах, возможно развитие серьезных нежелательных реакций. Для своевременного выявления симптомов серьезных нежелательных реакций вашему врачу необходимо провести контрольные и лабораторные обследования.

Особые меры предосторожности

Перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ сообщите лечащему врачу если у вас:

- инсулинозависимый сахарный диабет,
- есть неактивная хроническая инфекция (например, туберкулез, гепатит В или С, опоясывающий лишай), ввиду их возможной активации на фоне лечения метотрексатом,
- вы подвержены воздействию таких возбудителей, как вирус ветряной оспы или вирус опоясывающего лишая / герпетическая инфекция,
- активная инфекция или кожное заболевание,
- есть заболевание печени или почек,
- есть проблемы с функцией легких,
- избыточный вес,
- есть патологическое скопление жидкости в полостях тела (асцит, плевральные выпоты),
- обезвоживание или состояние, которое может привести к обезвоживанию организма (рвота, диарея, воспаление слизистой оболочки полости рта),
- наблюдаются кровотечения или кровоподтеки, кровь в моче или красные пятна на коже,
- язва желудка, диарея или рвота кровью, стул черного цвета или кровь в кале,
- вы проходили / проходите лучевую терапию или принимаете лекарства, которые оказывают влияние на костный мозг,
- вам требуется вакцинация. Вакцинация живыми вакцинами (например, против кори, эпидемического паротита, краснухи) не должна проводиться во время лечения метотрексатом в связи с повышенным риском заражения,
- нарушения иммунной системы, плохое самочувствие.

Кожные заболевания

Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (местная воспалительная реакция в ранее облученной области).

Не следует подвергать кожу солнечному облучению или злоупотреблять лампой ультрафиолетового облучения, так как возможна реакция фотосенсибилизации. У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне ультрафиолетового облучения при терапии метотрексатом.

Метотрексат может вызывать тяжелые, иногда смертельные, кожные реакции, которые могут возникнуть после однократного применения.

Функция печени

Метотрексат может вызывать воспаление печени и хронические, возможно смертельные, заболевания печени, как правило, только после длительного применения.

Поскольку метотрексат может вызывать повреждение печени, следует избегать одновременного применения лекарственных препаратов, которые также оказывают гепатотоксическое действие. Также следует избегать употребления алкоголя.

При возникновении язвенного стоматита (воспаления слизистой оболочки полости рта) или диареи, рвоты с кровью, стула черного цвета или крови в кале, мокроты с кровью или кашля, рвоты с кровью следует немедленно обратиться к врачу.

Функция легких

Терапия должна быть немедленно прекращена при развитии кашля, лихорадки, одышки, боли в груди или пневмонии. Осложнения со стороны легких, вызванные метотрексатом, могут возникнуть в любое время во время терапии и не всегда могут быть обратимыми.

Сообщалось о легочном кровотечении при применении метотрексата пациентами с ревматологическими заболеваниями. Если у вас наблюдаются такие симптомы, как кровавистая мокрота или кашель, немедленно обратитесь к врачу.

Нервная система

Внутривенное применение метотрексата может привести к острому воспалению головного мозга (энцефалит) и поражению белого вещества головного мозга (энцефалопатия), и как результат к смерти. Есть сообщения о развитии лейкоэнцефалопатии в результате применения метотрексата перорально.

Если вы, ваш партнер или опекун заметили появление новых или ухудшение уже имеющихся неврологических симптомов, включая мышечную слабость, нарушения зрения, изменение мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к лечащему врачу. Описанные состояния могут быть симптомами очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Кровотворная система и иммунная система

Лечение метотрексатом может приводить к повреждению костного мозга (угнетение костного мозга).

Повреждение костного мозга может привести к инфекциям и/или сильному кровотечению и анемии. Ваш врач назначит проведение анализов крови, чтобы контролировать состояние костного мозга.

Как можно скорее проконсультируйтесь с врачом, если у вас появились такие симптомы как лихорадка, боль в горле, язвы во рту, гриппоподобные симптомы, сильное истощение, синяки и кровотечения.

Пищеварительный тракт

Во время лечения метотрексатом могут возникнуть серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. В этом случае лечение необходимо прекратить.

Пожалуйста, обратитесь к врачу, если у вас возникли какие-либо проблемы с пищеварительным трактом (см. раздел 4).

Инфекции

Во время лечения метотрексатом могут возникнуть инфекции, которые могут привести к летальному исходу. Пожалуйста, обратитесь к лечащему врачу, если у вас появились какие-либо признаки инфекции (см. раздел 4).

Новообразования

На фоне терапии малыми дозами метотрексата сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом, которые в некоторых случаях разрешались самостоятельно после отмены метотрексата. При развитии лимфомы применение метотрексата прекращают и в случае необходимости проводят соответствующую терапию.

Если у вас имеется быстрорастущая опухоль в организме может развиваться синдром лизиса опухоли, который сопровождается различными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), сердца (нарушение ритма), почек (уменьшение объема мочи, кровь в моче), нервно-мышечной системы (мышечные спазмы, мышечная слабость, судороги).

Фертильность

Метотрексат временно влияет на выработку сперматозоидов и яйцеклеток. Метотрексат может вызвать выкидыш и серьезные врожденные дефекты. Вам следует избегать рождения ребенка, если вы принимаете метотрексат в это время, и в течение как минимум 6 месяцев после окончания лечения метотрексатом, если вы женщина.

Если вы мужчина, вам следует избегать зачатия ребенка, если вы принимаете метотрексат в это время и в течение по крайней мере 3 месяцев после окончания вашего лечения.

Применение у пожилых людей

Пожилые люди, получившие лечение метотрексатом, должны находиться под особенно тщательным медицинским наблюдением, чтобы как можно раньше выявить возможные нежелательные реакции.

Дети и подростки

Метотрексат противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Другие препараты и препарат МЕТОТРЕКСАТ

Сообщите врачу, работнику аптеки или медицинской сестре, если вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие лекарственные препараты. Это относится и к любым препаратам, которые вы купили без рецепта врача, а также к вакцинам.

Очень важно сообщить своему врачу, если вы принимаете перечисленные ниже препараты или вам предстоит процедуры с их применением:

- другие препараты для лечения ревматоидного артрита или псориаза, например лефлуномид, сульфасалазин (также используется при язвенном колите), фенилбутазон или амидопирин (производные пиразолона), соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин;
- нестероидные противовоспалительные препараты (некоторые обезболивающие и противовоспалительные препараты). Имеются сообщения о возникновении серьезных побочных эффектах, в том числе со смертельным исходом;
- производные салициловой кислоты (например, аспирин), которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим и болеутоляющим действием;
- алкоголь;
- азатиоприн (иммуносупрессивный препарат, применяется для профилактики реакции отторжения трансплантата);
- ретиноиды, такие как этретинат (лекарственные препараты для лечения псориаза и других кожных заболеваний);
- противосудорожные препараты (фенитоин, леветирацетам);
- противоопухолевые препараты (цитостатики, такие как цисплатин, прокарбазин, L-аспарагиназа, 5-фторурацил, доксорубин, винкристин, 6-меркаптопурин или цитарабин);
- триамтерен (мочегонный препарат);
- барбитураты (применяются в качестве противосудорожных средств и средств для вводимого наркоза);
- анестезирующие средства на основе оксида азота (закиси азота). Следует сообщить своему лечащему врачу, если вам предстоит операция с применением анестезии;
- психотропные препараты (транквилизаторы);
- противозачаточные препараты (оральные контрацептивы);
- пробенецид (применяется при подагре);
- антибиотики и противомикробные средства (пенициллин, тетрациклин, сульфаниламид, ципрофлоксацин, прistinамицин и хлорамфеникол, ко-тримоксазол);
- пириметамин (применяется при малярии и токсоплазмозе);
- препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолаты (например, кальция фолиат);
- препараты, которые могут вызвать дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламиды, ко-тримоксазол);
- колестирамин;
- ингибиторы протонной помпы (применяются для лечения изжоги или язвы), такие как лансопризол, омепразол или пантопризол;

- теофиллин (для лечения астмы);
- амиодарон (применяется при нарушении ритма сердца);
- пероральные антикоагулянты – производные кумарина (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон);
- метамизол (используется при сильной боли и лихорадке);
- парааминобензойная кислота (витамин В10);
- парааминогиппуровая кислота (применяется при функциональном исследовании почек);
- кортикостероиды (применяются при воспалительных и аллергических реакциях);
- колестирамин (применяются при повышенном уровне холестерина);
- слабые органические кислоты (например, салицилаты и сульфаниламиды).

Одновременное применение метотрексата и метамизола может повысить гематотоксичность, особенно у лиц пожилого возраста.

Сообщалось о раке кожи у некоторых пациентов с псориазом при совместном применении метотрексата и PUVA-терапии.

Необходимо обязательно сообщить лечащему врачу, если вам предстоит вакцинация или лучевая терапия. Лучевая терапия при лечении метотрексатом может привести к увеличению риска некроза (поражения) мягких тканей или костей.

Проведение переливания крови (эритроцитарной массы) в течение 24 часов после инфузии метотрексата повышает риск токсичности из-за длительных высоких концентраций метотрексата в сыворотке.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ с пищей, напитками и алкоголем

Во время применения препарата МЕТОТРЕКСАТ нельзя употреблять алкоголь, поскольку это увеличивает гепатотоксичность метотрексата.

Следует избегать чрезмерного употребления кофеин- и теофиллин-содержащих напитков (кофе, холодные напитки с кофеином, черный чай).

Необходимо употреблять много жидкости во время лечения, потому что обезвоживание может увеличить токсичность метотрексата.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если вы беременны, думаете, что беременны, или планируете беременность, перед применением этого препарата проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки.

Беременность

Не применяйте препарат МЕТОТРЕКСАТ во время беременности или если вы планируете беременность в ближайшее время.

Метотрексат обладает тератогенным действием и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных абортов, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития (например, пороки развития черепа, лица, конечностей, сердечно-сосудистой и нервной систем). Поэтому очень важно, чтобы метотрексат не применялся у беременных или у пациенток, которые планируют беременность.

Возможность беременности во время терапии метотрексатом должна быть исключена. Во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после прекращения лечения метотрексатом следует использовать надежные методы контрацепции (см. также раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Если препарат применяется во время беременности или если беременность наступила во время лечения метотрексатом, следует информировать врача и проконсультироваться со специалистами относительно потенциального риска для плода.

Если вы планируете беременность, вам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения.

Грудное вскармливание

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко, грудное вскармливание запрещено во время лечения. Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Контрацепция у мужчин

Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития или выкидыша при применении отцом метотрексата в небольших дозах (менее 30 мг/неделю). Но риск воздействия на сперму не может быть полностью исключен.

Метотрексат может оказывать генотоксическое воздействие, то есть вызывать изменения в генетическом материале.

Метотрексат может оказывать влияние на сперматогенез в сочетании с возможным возникновением врожденных пороков у младенца. Поэтому мужчинам во время терапии и в течение 3 месяцев после прекращения применения метотрексата не следует выступать в качестве донора спермы.

Поскольку лечение метотрексатом может привести к бесплодию, до начала терапии мужчинам рекомендуется обратиться за консультацией по поводу возможности консервации спермы.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Поскольку во время применения метотрексата могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, такие как утомляемость и головокружение и сонливость, в единичных случаях может нарушаться способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. В еще большей степени это относится к сочетанию применения препарата с употреблением алкоголя.

Особые указания, касающиеся вспомогательных веществ

Препарат содержит лактозы моногидрат. Если у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

Препарат содержит азокраситель – FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (E 110), может вызывать аллергические реакции, поэтому он противопоказан к применению у детей.

3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Врач определит подходящую для вас дозу препарата, способ и частоту введения, и продолжительность лечения. Доза будет зависеть от диагноза и вашего общего состояния. Назначение препарата МЕТОТРЕКСАТ осуществляется только врачом, имеющим опыт его применения и строго по показаниям.

Если у вас возникли какие-либо вопросы по применению препарата МЕТОТРЕКСАТ, обратитесь к лечащему врачу, прежде чем принимать данный препарат.

Рекомендуемая доза

Препарат МЕТОТРЕКСАТ принимают **только один раз в неделю**, данный препарат **нельзя принимать ежедневно!** Вместе с вашим врачом вы определите подходящий день недели для применения препарата.

Режим дозирования при ревматических заболеваниях и заболеваниях кожи

Ваш врач определит необходимую вам дозу в зависимости от диагноза и тяжести вашего состояния. Эта доза должна строго соблюдаться.

Лечение ревматических заболеваний и заболеваний кожи является длительным лечением. Неправильное применение метотрексата может привести к развитию серьезных нежелательных эффектов, в том числе с летальным исходом.

Длительность лечения определяет лечащий врач.

Режим дозирования при онкологических заболеваниях

Ваш врач определит необходимую вам дозу исходя из вашего диагноза, общего состояния, а также результатов анализа крови.

Применение у детей и подростков

Препарат МЕТОТРЕКСАТ противопоказан к применению у детей и подростков до 18 лет.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Доза может быть снижена из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек может понадобиться более низкая доза метотрексата.

Способ применения

Глотайте таблетки целиком, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (вода, исключить молочные продукты).

Если вы приняли препарата МЕТОТРЕКСАТ больше, чем следовало

Придерживайтесь режима дозирования, который определил для вас врач. Ни в коем случае не меняйте дозу самостоятельно!

Если вы считаете, что получили слишком большую дозу препарата, немедленно обратитесь за медицинской помощью. Будет принято решение о необходимых мерах лечения в зависимости от тяжести интоксикации.

Передозировка метотрексата может привести к серьезному токсическому повреждению. Симптомы передозировки могут включать появление небольших синяков или кровотечений, необычную слабость, язвы во рту, тошноту, рвоту, черный или кровавый стул, кровавый кашель или рвоту, похожую на кофейную гущу, и уменьшение мочеиспускания. См. также раздел 4. «Возможные нежелательные реакции».

Возьмите с собой упаковку от лекарственного препарата при посещении врача.

В случае передозировки метотрексатом противоядием служит фолиат кальция.

Если вы забыли принять препарат МЕТОТРЕКСАТ

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную. Примите следующую дозу в соответствии с назначенным врачом режимом дозирования. Обратитесь к лечащему врачу.

Если вы прекратили прием препарата МЕТОТРЕКСАТ

Не прерывайте лечение препаратом МЕТОТРЕКСАТ без консультации с врачом.

Если вы подозреваете у себя развитие серьезных нежелательных реакций, немедленно обратитесь к врачу.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат МЕТОТРЕКСАТ может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Частота и степень тяжести нежелательных реакций зависят от дозы и продолжительности применения препарата. Но даже при низкой дозировке метотрексата могут развиваться серьезные нежелательные реакции, которые могут потребовать отмены приема препарата. Нежелательные реакции могут развиваться в течение всего периода применения препарата. Большинство нежелательных реакций обратимы при раннем выявлении. Прекращение применения препарата не всегда приводит к полному устранению нежелательных реакций.

Некоторые из этих нежелательных реакций могут быть серьезными или привести к смерти. Кроме того, существует риск того, что нежелательные реакции возникнут только через некоторое время после начала применения метотрексата. Если у вас возникли вопросы, обратитесь к лечащему врачу.

Немедленно сообщите врачу, если у вас есть следующие жалобы, так как они указывают на развитие серьезной, потенциально опасной для жизни нежелательной реакции, которая требует немедленной медицинской помощи. Врач может принять решение уменьшить дозу метотрексата или прекратить лечение:

- отек рук, ног, лодыжек, век, лица, губ, ротовой полости или горла (что может вызвать затруднение глотания или дыхания), а также сыпь или зуд, затрудненное дыхание, учащенное сердцебиение и потеря сознания, так как это могут быть признаки тяжелой аллергической реакции или анафилактического шока [**нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100)];
- дискомфорт в легких (общее недомогание, сухой раздражающий кашель, одышка, одышка в состоянии покоя, боль в груди и/или лихорадка; это могут быть признаки пневмонии (пневмония [**частота неизвестна** (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным)], интерстициальный пневмонит или альвеолит [**часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10)]);
- симптомы, указывающие на наличие у вас инфекции, такие как лихорадка, озноб, боль в горле; метотрексат может снизить устойчивость вашего организма к инфекциям. Могут развиваться серьезные инфекции, такие как определенная форма пневмонии (пневмоцистная пневмония [**очень редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000)]) или заражение крови (сепсис [**редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000)]);
- лихорадка, боль в горле, язвы во рту, общее недомогание, сильное истощение, кровотечения из носа или красные пятна на коже – признаки снижения функции костного мозга [**часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10)];
- язвы во рту и горле [**очень часто** (могут возникать у более чем 1 человека из 10)];
- боль в области желудка (верхняя часть живота), тошнота, рвота или лихорадка; они могут быть вызваны воспалением поджелудочной железы [**нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100)];
- сильная боль в животе, лихорадка, тошнота, рвота, сильная диарея, кровавый «стул», нарушение акта дефекации; эти симптомы могут указывать на серьезное осложнение со стороны желудочно-кишечного тракта, такое как язва ЖКТ [**нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100)] или перфорация в кишечнике [**частота неизвестна** (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным)];
- распространенная сыпь (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз): сначала появляются красные точки, похожие на диск или круглые пятна, часто имеют волдырь по центру. Кожные реакции сопровождаются серьезными нарушениями общего состояния и лихорадкой. Сыпь может прогрессировать с сопутствующим образованием волдырей или шелушением кожи и может быть опасной для жизни [**нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100)];
- симптомы, связанные с тромбоэмболическим осложнением (образование сгустка крови в кровеносном сосуде), такие как боль или ощущение давления в области груди, боль в руках, спине, шее или челюсти, одышка, онемение или слабость одной половины тела, нарушение речи, головная боль или головокружение [**редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000)];
- кашель, боль в области груди, одышка или кашель с кровью; это могут быть симптомы легочной эмболии, которая возникает при попадании сгустков крови в легкие [**редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000)];
- хрипы, одышка, отек век, лица или губ, а также сыпь или зуд (особенно если затрагивают все тело), так как это могут быть признаки тяжелой аллергической реакции или анафилактического шока;
- общее недомогание, сухой раздражающий кашель, одышка, одышка в состоянии покоя, остановка дыхания, боль в груди и/или лихорадка;
- мокрота с кровью или кашель;
- лихорадка;
- язвы во рту;

- красные пятна на коже;
- сильное шелушение или образование пузырей на коже (может затронуть слизистую рта, глаз и гениталий);
- внезапное кровотечение (включая рвоту кровью) или кровоподтеки;
- сильная диарея;
- черный или дегтеобразный стул;
- кровь в моче или стуле;
- пожелтение кожи (желтуха);
- боль или затруднения при мочеиспускании;
- жажда и/или частое мочеиспускание;
- судороги;
- бессознательное состояние;
- временная слепота, потеря зрения, размытое или искаженное зрение;
- рвота и потеря мышечной функции.

Другие нежелательные реакции

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

- головная боль;
- головокружение;
- нарушение кроветворения со снижением количества лейкоцитов крови (лейкопения) и снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения);
- кашель;
- потеря аппетита, боль в животе, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата), тошнота, рвота, воспаление и язвы слизистой оболочки рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата);
- повышение активности печеночных ферментов;
- выпадение волос;
- снижение клиренса креатинина (может быть установлено при помощи анализа крови по направлению врача и показывает нарушение функции почек);
- усталость, недомогание.

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

- опоясывающий герпес;
- снижение количества эритроцитов (анемия), повреждение костного мозга, которое может привести к резкому снижению количества лейкоцитов (агранулоцитоз);
- сонливость, необычные ощущение/покалывания (парестезия);
- нарушения кроветворения;
- воспаление слизистой оболочки глаза (конъюнктивит);
- легочные осложнения из-за пневмонии (воспаления легких);
- сыпь, покраснение кожи, зуд, повышенная светочувствительность кожи при воздействии солнца (фоточувствительность), язвы на коже.

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

- оппортунистические инфекции, которые развивались в результате снижения защитной функции иммунной системы (могут приводить к летальному исходу);
- злокачественные опухоли в лимфатической ткани (лимфомы), которые могут регрессировать после отмены метотрексата;
- аллергические реакции вплоть до аллергического шока, развитие сопутствующих инфекций/воспаления по причине снижения иммунной защиты организма;
- сахарный диабет;
- депрессия;

- паралич мышц одной половины тела (гемипарез), спутанность сознания;
- воспаление кровеносных сосудов (васкулит), аллергическое воспаление кровеносных сосудов;
- фиброз легких, плевральный выпот (скопление жидкости в плевральной полости);
- язвы и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, воспаление поджелудочной железы (панкреатит);
- гепатотоксичность, жировые отложения в печени, хронический фиброз и цирроз печени, снижение альбумина в сыворотке крови;
- тяжелые кожные реакции (герпетические высыпания на коже), крапивница, усиленная пигментация кожи, образование узелков, болезненные эрозии псориазических бляшек, нарушение заживления ран;
- боли в суставах, мышечные боли, уменьшение костной массы (остеопороз);
- тяжелые заболевания почек, почечная недостаточность;
- воспаления и язвы в мочевом пузыре, расстройства мочеиспускания, болезненность при мочеиспускании либо отсутствие мочи;
- пороки развития плода;
- воспаление и изъязвление слизистой влагалища;
- лихорадка.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- заражение крови (сепсис);
- ненормально большие эритроциты (мегалобластная анемия);
- перепады настроения, временные нарушения восприятия;
- паралич, нарушения речи;
- нарушения зрения (иногда тяжелые), тромбоз вен сетчатки;
- гипотензия (снижение артериального давления), тромбоз артерий и вен;
- воспаление горла, остановка дыхания;
- воспаление пищеварительного тракта, стул с кровью, воспаление десен;
- острое воспаление печени (гепатит);
- появление угрей, точечных кровоизлияний на коже, красные пятна, похожие на мишени, или круглые пятна, часто с волдырем в центре (многоформная эритема), красная сыпь, усиленная пигментация ногтей, отслоение ногтей от ногтевого ложа;
- стресс-перелом (перелом кости вследствие перегрузки);
- повышение уровней мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови;
- выкидыш (самопроизвольный аборт);
- снижение количества сперматозоидов, а также нарушение менструального цикла, которые проходят после окончания терапии.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- гепатит, вызванный вирусом простого герпеса; инфекции, вызванные грибами (гистоплазмоз, криптококкоз), бактериями (нокардиоз), цитомегаловирусная инфекция (в том числе пневмония), герпес;
- анемия (апластическая анемия), увеличение или уменьшение определенных видов лейкоцитов (эозинофилия, нейтропения), увеличение лимфатических узлов в области шеи, подмышечных впадин и паховой области (обратимо), лимфопролиферативные заболевания (чрезмерный рост количества лейкоцитов);
- гипогаммаглобулинемия (пониженное содержание гамма глобулинов в крови);
- мышечная слабость и боль в конечностях;
- нарушение вкуса (металлический привкус во рту);
- воспаление оболочки мозга, приводящее к параличу и рвоте;
- отек вокруг глазницы, воспаление век, слезотечение, светобоязнь, временная слепота,

потеря зрения;

- перикардит (воспалительное поражение оболочки сердца), экссудативный перикардит (воспалительное поражение оболочки сердца с накоплением жидкости); тампонада сердца (скопление жидкости в перикарде, приводящее к нарушению наполнения сердца кровью);
- хроническое заболевание легких, астматическая реакция с кашлем, одышка, отклонения результатов дыхательного теста от нормы;
- рвота кровью;
- острый некроз печени, распад печени, печеночная недостаточность;
- образование фурункулов на коже, расширение мелких сосудов кожи (телеангиоэктазия), воспаление ногтевого ложа;
- кровь в моче, повышенная экскреция белка с мочой;
- гибель плода;
- нарушение образования яйцеклеток или сперматозоидов, бесплодие, нарушение менструального цикла, потеря либидо (полового влечения), импотенция, выделения из влагалища, увеличение груди у мужчин (гинекомастия);
- ощущение онемения или покалывания, нарушение тактильных ощущений.

Частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным):

- пневмония, рецидив гепатита В, осложнение гепатита С;
- неинфекционный перитонит (воспаление брюшины), токсический мегаколон (острая форма вздутия толстой кишки), глоссит (воспаление тканей языка);
- повреждение нервной системы (нейротоксичность), воспаление оболочки спинного или головного мозга (арахноидит), потеря чувствительности и подвижности ног (паралегия), состояние обездвиженности, отсутствие реакций на внешние раздражители (ступор), нарушение упорядоченной последовательности и координации мышечных движений (атаксия), слабоумие (деменция), увеличение давления спинномозговой жидкости;
- судороги;
- недостаток кислорода в тканях (гипоксия);
- легочное кровотечение;
- носовое кровотечение;
- невоспалительное заболевание сетчатки (ретинопатия);
- лекарственная реакция с высыпаниями по всему телу и увеличением эозинофилов в крови (DRESS-синдром), воспаление кожи;
- покраснение и шелушение кожи;
- отмирание костной ткани, остеонекроз челюсти;
- функциональные расстройства мочевыводящих и половых органов (урогенитальная дисфункция);
- энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия (аномальные изменения белого вещества головного мозга);
- припухлость;
- рак кожи;
- озноб.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. 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, через www.rceth.by. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Храните в недоступном и невидном для детей месте.

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

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Храните в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Никогда не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовыми отходами.

Уточните у работника аптеки, как избавиться от лекарственных препаратов, которые больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат МЕТОТРЕКСАТ содержит

1 таблетка препарата содержит действующее вещество – метотрексат – 2,5 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, повидон К-25, кальция стеарат, картофельный крахмал.

Оболочка: Опадрай желтый или Опадрай оранжевый*.

*Состав Опадрай желтого: поливиниловый спирт, частично гидролизованный, макрогол/полиэтиленгликоль, хинолиновый желтый алюминиевый лак, FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (Е 110), тальк, титана диоксид, железа оксид желтый.

*Состав Опадрай оранжевого: поливиниловый спирт, частично гидролизованный, макрогол/полиэтиленгликоль, FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (Е 110), тальк, титана диоксид, железа оксид желтый, FD&C голубой № 2/индигокармин алюминиевый лак.

Внешний вид препарата МЕТОТРЕКСАТ и содержимое упаковки

МЕТОТРЕКСАТ, 2,5 мг, таблетки, покрытые оболочкой: таблетки двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

МЕТОТРЕКСАТ, 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой: таблетки двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Две контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения:

Республика Беларусь,

РУП «Белмедпрепараты», 220007,

г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Условия отпуска: по рецепту врача.

Листок-вкладыш пересмотрен:

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте www.rceth.by.

**СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

Ревматологические и дерматологические заболевания

Важное предупреждение о режиме дозирования метотрексата: для лечения ревматических и дерматологических заболеваний метотрексат должен применяться только **1 раз в неделю**. Неправильное дозирование метотрексата могут привести к серьезным нежелательным реакциям, включая летальный исход. Пожалуйста, прочтите данный раздел общей характеристики лекарственного препарата очень внимательно.

Назначение метотрексата осуществляется только врачом, имеющим опыт работы с препаратом и особенностями его действия.

Следует информировать пациента о приеме препарата один раз в неделю, врач может указать в рецепте день приема.

Дозировка и продолжительность терапии зависят от показаний с учетом клинической картины и переносимости метотрексата.

Режим дозирования при ревматоидном артрите

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю.

В зависимости от активности заболевания на терапию и индивидуальной переносимости пациентом, доза может быть постепенно увеличена на 2,5 мг в неделю.

Максимальная доза составляет 20 мг в неделю. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, особенно с супрессией костного мозга. При неэффективности пероральных форм (например, в следствие недостаточной абсорбции) или у пациентов с плохой переносимостью, целесообразным является переход на парентеральную форму.

Рекомендуется дополнительный прием 5 мг фолиевой кислоты 2 раза в неделю, исключая день приема метотрексата.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического результата, поддерживающая доза метотрексата должна быть снижена до минимально возможной.

После прекращения лечения симптомы могут возобновиться.

Лечение хронического ревматоидного артрита метотрексатом требует длительной терапии.

Режим дозирования при тяжелых формах псориаза и псориатического артрита

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг один раз в неделю.

При необходимости доза может быть увеличена, но не должна превышать максимальную недельную дозу 30 мг. Ответ на терапию можно ожидать примерно через 2-6 недель. При получении желаемого терапевтического результата поддерживающая доза должна быть снижена до минимально возможной.

Злокачественные опухоли и гемобластозы

Метотрексат входит в состав комбинированной схемы химиотерапевтического лечения. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, принимая во внимание общее состояние и картину крови. Прием внутрь метотрексата проводится низкими дозами и это, как правило, является дополнением к парентеральному введению.

Пациенты с нарушением функции почек

Метотрексат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Дозу следует скорректировать следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от дозы
более 60	100
30-60	50
<30	метотрексат не следует применять

Пациенты с печеночной недостаточностью

Метотрексат следует принимать с особой осторожностью пациентам с текущим тяжелым нарушением функции печени или имеющим такие нарушения в анамнезе, особенно вызванные употреблением алкоголя.

Препарат противопоказан при уровне билирубина >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) (см. Раздел 4.3).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Следует рассмотреть снижение дозы из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек. Пожилые пациентов должны быть обследованы на наличие ранних признаков токсичности.

Пациенты с патологическим накоплением жидкости в полостях тела (асцит, плеврит)

Поскольку период полувыведения метотрексата у пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях тела (асцит, плеврит) из плазмы увеличивается в 4 раза, в некоторых случаях, может потребоваться снижение дозы метотрексата или его отмена (см. разделы 5.2 и 4.4).

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (вода, без молочных продуктов).

Таблетки принимают внутрь независимо от приема пищи, если назначенная доза метотрексата ≤ 15 мг, в дозе ≥ 15 мг – не менее, чем за 1 час до или через 1,5-2 часа после еды. Сообщалось о задержке всасывания при приеме более высоких доз метотрексата при одновременном приеме пищи, особенно молочных продуктов.

Продолжительность применения назначает лечащий врач.

Терапия тяжелых форм ревматоидного артрита, псориаза и псориатического артрита является долгосрочной.

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом ответ на терапию можно ожидать через 4-8 недель. Симптомы могут появиться снова после прекращения лечения

Тяжелые формы псориаза и псориатический артрит

Ответ на терапию обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель. В зависимости от клинической ситуации и изменения лабораторных показателей терапию можно продолжить или отменить.