

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Листовка Приложение 2	
Към Рег. №	20000167/68
Разрешение №	64264-5 03-01-2024
DO/MA/MP	
Имя на	

**Листовка: информация за пациента**

**Метотрексат Ебеве 2,5 mg таблетки**

**Метотрексат Ебеве 5 mg таблетки**

**Methotrexat Ebewe 2,5 mg tablets**

**Methotrexat Ebewe 5 mg tablets**

метотрексат (*methotrexate*)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Метотрексат Ебеве и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Метотрексат Ебеве
3. Как да приемате Метотрексат Ебеве
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Метотрексат Ебеве
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

## **1. Какво представлява Метотрексат Ебеве и за какво се използва**

Метотрексат се използва при лечение на:

- Остър ревматоиден артрит при възрастни пациенти.
- Тежък псориазис, когато отговорът към други терапии, като фототерапия, PUVA-терапия, и ретиноиди е незадоволителен, и тежък псориаатичен артрит при възрастни пациенти.
- Цитостатик: поддържаща терапия при остра лимфоцитна левкемия.

## **2. Какво трябва да знаете преди да приемете Метотрексат Ебеве**

**Не приемайте Метотрексат Ебеве, ако:**

- сте алергични към метотрексат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате тежко бъбречно заболяване (Вашият лекар ще определи тежестта на Вашето заболяване)
- имате тежко чернодробно заболяване (Вашият лекар ще определи тежестта на Вашето заболяване)
- консумирате големи количества алкохол, имате чернодробно заболяване, причинено от алкохол, или друго заболяване на черния дроб
- имате заболяване на кръвотворната система или кръвта (напр. след лъчелечение или химиотерапия)
- имате нарушена имунна система
- имате тежка и/или остра/хронична инфекция, например туберкулоза или ХИВ
- имате стомашно-чревни язви



- имате възпаление или язви в устата или гърлото
- ако кърмите и освен това за неонкологични показания (за лечение на нераково заболяване), ако сте бременна (вижте точка „Бременност, кърмене и фертилитет“)

### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Приемайте Метотрексат Ебеве веднъж седмично.**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Метотрексат Ебеве, ако:

- Сградате от необичайно задържане на течност в корема или в кухината между белите дробове и гръдния кош (асцит, плеврит).
- Имате стомашни язви, диария, повръщате кръв или изпражненията Ви са черни или съдържат кръв
- Диабетик сте и трябва да приемате инсулин
- По-рано сте били подложен на лъчелечение
- Имате неактивна, хронична инфекция (т.е туберкулоза, хепатит Б или С, херпес зостер)
- Имате проблеми с белите дробове
- Ваксиниран сте или планирате ваксиниране с жива ваксина (напр. срещу жълта треска, едра шарка)
- Иmunната Ви система не функционира правилно
- Имате активна инфекция

При метотрексат се съобщава за остър кръвоизлив от белите дробове при пациенти с основно ревматологично заболяване. Ако имате такива симптоми като плюене или изкашляне на кръв, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

**Вашият лекар трябва да определи в рецептата един ден от седмицата за прием на дозата Ви. Като пациент Вие трябва да бъдете информирани да спазвате стриктно еднократния седмичен прием на продукта.**

Също трябва да знаете за възможните ползи и рискове (включително и ранните белези и симптоми на токсичност) при терапията с метотрексат. Трябва да Ви бъде обяснена необходимостта от незабавна консултация с лекар при поява на симптоми на интоксикация и да сте информирани за необходимото последващо проследяване за интоксикация (включително и лабораторни тестове).

### Препоръка за проследяващи изследвания и предпазни мерки

Дори когато се прилага в ниски дози, метотрексат може да причини тежки нежелани реакции. За да бъдат установени достатъчно рано, Вашият лекар трябва да провежда контролни прегледи и лабораторни изследвания.

### Преди началото на лечението

Преди да започнете лечението, ще Ви бъдат назначени кръвни изследвания, за да се установи дали имате достатъчно кръвни клетки. Чрез кръвно изследване ще бъде проверена също чернодробната функция и ще се установи дали имате хепатит. Също така ще бъдат изследвани серумния албумин (протеин в кръвта), състоянието в случай на хепатит (възпаление на черния дроб) и бъбречната функция. Вашият лекар може също да реши да проведе други чернодробни изследвания, като снимка на черния дроб или ако е необходимо вземане на малка частица от чернодробната тъкан, за по-обстойно изследване. Вашият лекар може също да Ви изследва за туберкулоза и да направите рентгенова снимка на гръдния кош или функционални тестове на белия дроб.

По време на лечението:

Вашият лекар може да направи следните изследвания:

- преглед на устната кухина и фаринкса за изменения на лигавиците като възпаления или афти



- изследване на кръвта/брой на кръвните клетки и измерване нивата на метотрексат в серума
- кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция
- образна диагностика на състоянието на черния дроб
- вземане на малко парченце чернодробна тъкан, за да бъде изследвано по-прецизно
- кръвно изследване на бъбречната функция
- преглед на дихателната система и при необходимост белодробни функционални тестове

Много е важно да провеждате назначените Ви изследвания.

Вашият лекар ще адаптира лечението Ви, в зависимост резултатите от тези тестове.

#### Забележка:

Метотрексат Ебеве може да се предписва само от квалифициран лекар.

Метотрексат трябва да се използва с изключително внимание и в намалени дози при пациенти с увредена бъбречна функция поради забавено елиминиране.

При заболявания на кръвта, пептична язва, заболявания на дебелото черво (улцерозен колит), възпаления на лигавицата на устата (улцерозен стоматит), диария, изтощение, вследствие диария, особено при малки деца и пациенти в старческа възраст, употребата на метотрексат трябва да се преустанови до отшумяване на симптомите.

Ако Вие, Вашият партньор или Вашият болногледач забележите поява на нови или влошаване на неврологичните симптоми, включително обща мускулна слабост, нарушение на зрението, промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост и личностни промени, свържете се незабавно с Вашия лекар, тъй като те могат да са симптоми на много рядка, сериозна мозъчна инфекция, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

#### Педиатрична популация

Необходимо е повишено внимание при лечение на деца с метотрексат. Лечението трябва да се провежда според терапевтичните протоколи, предназначени специално за деца.

#### Пациенти в старческа възраст

Пациенти в старческа възраст, които се лекуват с метотрексат, трябва да са под непосредствено медицинско наблюдение, с цел установяване на възможни нежелани реакции възможно най-рано.

Възрастово обусловените изменения в чернодробната функция и бъбреците, както и намалените резерви на фолиева киселина (витамин), изискват сравнително ниски дози метотрексат.

Необходимо е специално внимание при съпровождат инсулин-зависим захарен диабет, както и при нарушена белодробна функция. При наличие на затруднения в дишането от белодробен произход (плеврален излив или асцит), преди началото на лечението трябва да се вземат подходящи мерки за отстраняване на изливите или терапията да се преустанови.

Описани са литературни данни за плевро-белодробни прояви на ревматоиден артрит. При пациенти с това заболяване, лекарят трябва да има предвид потенциалните странични ефекти на метотрексат по отношение на дихателната система. Уведомете незабавно лекуващия Ви лекар при поява на кашлица или диспнея.

Особено внимание трябва да се обърне на евентуалната поява на чернодробна токсичност, която може да възникне без съответни промени в чернодробните показатели. При наличие на патологични промени в чернодробните показатели или въз основа на данните от чернодробната биопсия, установени преди или по време на терапията, не трябва да се започва лечение с метотрексат, или то трябва да се преустанови. Подобни аномалии би трябвало нормализирани отзвучат до две седмици, след което лечението може да се възобнови по преценка на лекаря. При налична неактивна, хронична инфекция (херпес зостер, туберкулоза, хепатит) е необходимо повишено внимание, поради възможно активиране.



Лезиите при псориазис могат да се влошат от UV светлина при терапия с метотрексат.

Хронична левкоенцефалопатия е наблюдавана при пациенти, приемащи многократни високи дози от метотрексат в комбинация с калциев фолинат като протективна терапия без предходно краниално облъчване. Това се отнася също за пациенти, приемащи перорално метотрексат.

Таблетките Метотрексат Ебеве съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

#### **Други лекарства и Метотрексат Ебеве**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- Противораково лечение при левкемия, включващо лекарства наречени L-аспарагиназа и/или цитарабин
- Лекарство наречено холестирамин за лечение на повишен холестерол
- Антибиотици
- Витаминни продукти, съдържащи фолиева киселина
- Друго лечение за ревматоиден артрит или псориазис като лефлуномид, сулфасалзаин (прилаган също при улцеративен колит)
- Азатиоприн (за превенция след органна трансплантация)
- Ретиноиди (за лечение на кожни нарушения)
- Кортикостероиди
- Лекарство наречено меркаптопурин (използва се за лечение на някои типове рак или заболявания на дебелото черво)
- Болкоуспокоителни, салицилати
- Антиконвулсанти (предпазват от припадъци)
- Пириметамин (за профилактика и лечение на малария)
- Инхибитори на протонната помпа (използват се за лечение на киселини в стомаха или язва)
- Допълнително лечение на кожни проблеми (напр. с лекарство наречено етретинат)
- Лъчелечение
- Теофилин (за лечение на астма)
- Фенилбутазон или амидопирин
- Барбитурати
- Доксорубицин (за лечение на рак)
- Перорални контрацептиви (хапче против забременяване)
- Успокоителни
- Пробенецид (при подагра)

Метотрексат притежава известна потискаща активност, вследствие на което може да бъде понижен имунният отговор при едновременна ваксинация. Едновременното използване на живи ваксини може да предизвика тежка антигенна реакция. Ваксиниране с живи ваксини трябва да бъде избягвано при пациенти, лекувани с метотрексат.

Свързаният с плазмените протеини метотрексат, може да бъде изместен от салицилати, сулфонамиди, фенилбутазон, дифенилхидантоини (=фенитоин), барбитурати, успокоителни, перорални контрацептиви, тетрациклини, хлорамфеникол, сулфазол, доксорубицин, циклофосфамид и барбитурати, както и р-аминобензоена киселина, сулфонилурейни производни, пеницилини, пристинамицин. Повишените серумни нива на свободния метотрексат може да доведат до повишена токсичност.



Амиодарон води до улцеративни кожни лезии при пациенти, приемащи метотрексат за лечение на псориазис.

Някои пациенти с псориазис са съобщили за кожен рак при комбиниране на метотрексат с ПУВА терапия.

Метотрексат е подложен на активна бъбречна екскреция; обикновено си взаимодейства с други лекарствени продукти със същия тип екскретиране и това предизвиква повишаване на плазмените нива на метотрексат.

Пероралните антибиотици, като тетрациклини, хлорамфеникол и неабсорбиращи се, широкоспектърни антибиотици, могат да намалят чревната абсорбция на метотрексат или да повлияят ентеро-хепаталната циркулация, като потиснат чревната флора и метаболизма на метотрексат от бактериите. Пеницилините могат да намалят бъбречния клирънс на метотрексат, така че повишените серумни концентрации на метотрексат могат да се проявят с едновременна хематологична и гастроинтестинална токсичност. Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално увеличаване на нежеланите реакции.

Съобщавано е за едновременно прилагане на метотрексат и омепразол, при което е била отчетена забавена екскреция през бъбреците на метотрексат.

При едновременно приложение с пробенецид, дозата на метотрексат трябва да се намали.

Трябва да се избягва едновременното използване на метотрексат с лекарства с нефротоксичен или хепатотоксичен потенциал (особено алкохол). Пациентите, които трябва да приемат хепатотоксични лекарства (азатиоприн, лефлуномид, сулфасалазин, ретиноиди) трябва да бъдат допълнително наблюдавани. Редовният прием на алкохол трябва да се избягва.

Комбинацията на метотрексат и сулфасалазин може да засили ефекта на метотрексат, тъй като сулфасалазин предизвиква инхибиране на синтеза на фолиева киселина. Това може да доведе до повишен риск от нежелани реакции, въпреки че в няколко проучвания това е наблюдавано само при някои отделни пациенти.

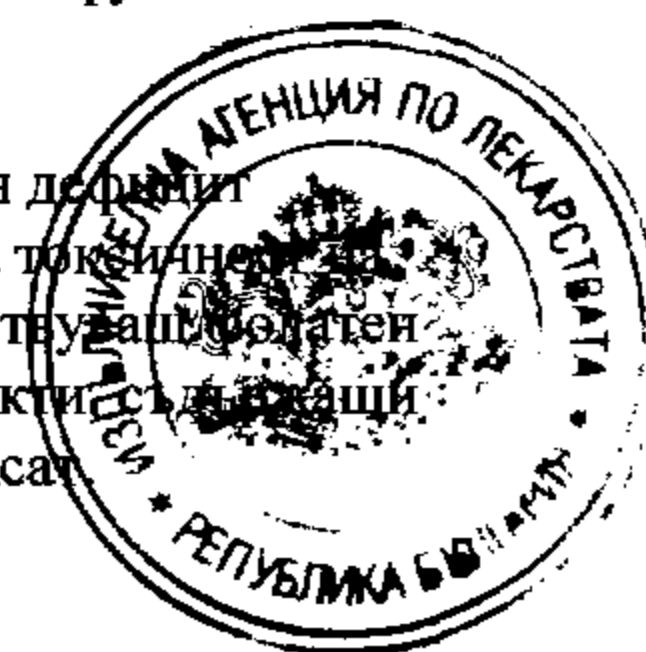
Лекарствени продукти, съдържащи витамини и перорални желязо-съдържащи лекарствени средства, съдържащи фолиева киселина, биха могли да променят отговора към метотрексат.

При едновременното приложение на триамтерен и метотрексат са описани състояния на потискане на костния мозък и понижени нива на фолатите.

Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да бъдат внимателно мониторираны при пациенти, лекувани едновременно с тези два лекарствени продукта, поради риск от токсичност.

Рискът от взаимодействие между НСПВС и метотрексат трябва да бъде отчетен при пациенти, приемащи ниски дози метотрексат, особено онези, с нарушена бъбречна функция. В случай, че е необходима комбинирана терапия, трябва да се проследяват броя на кръвните клетки и бъбречната функция. Трябва да се внимава в случай, че и НСПВС и метотрексат се приемат в рамките на 24 часа, тъй като тогава може да се увеличат плазмените нива на метотрексат и да се предизвика повишена токсичност, в т.ч. смърт и неочаквано силно потискане на функцията на костния мозък, апластична анемия и стомашно-чревна токсичност.

Едновременното приложение на лекарствени продукти, причиняващи фолатен дефицит (сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол) могат да доведат до повишена токсичност на метотрексат. Специално внимание е необходимо също в случай на вече съществуващ фолатен дефицит. От друга страна, едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина или витамини, може да понижи ефикасността на метотрексат.



Едновременното приложение на еритроцитни концентрати и метотрексат изисква специално мониториране на пациентите, тъй като може да възникне тежка токсичност поради продължителните високи серумни концентрации на метотрексат.

Метотрексат временно засяга образуването на сперматозоиди и яйцеклетки. Метотрексат може да причини аборт и тежки вродени дефекти. Ако сте жена, трябва да се въздържате от забременяване, ако използвате метотрексат, по време на и поне 6 месеца след приключване на лечението. Ако сте мъж, трябва да избягвате да ставате баща, в случай че използвате метотрексат, по време на лечението и поне 3 месеца след приключването му. Вижте също точка „Бременност, кърмене и фертилитет“.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Бременност**

Метотрексат е противопоказан по време на бременност. Метотрексат може да бъде генотоксичен. Репродуктивния риск трябва да бъде обсъден с пациентите в детеродна възраст и техните партньори и да бъдат адекватно консултирани.

При жени в детеродна възраст, всяка възможност за бременност трябва да бъде изключена като се направи тест за бременност преди да се назначи терапията.

Когато се използва по онкологични индикации, метотрексат не трябва да се прилага по време на бременността, особено през първия триместър на бременността. Във всеки индивидуален случай, ползата от лечението трябва да се преценява спрямо възможния риск за плода. Ако лекарството се използва по време на бременност или ако бременност настъпи докато се приема метотрексат, пациентите трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за плода.

### **Кърмене**

Тъй като метотрексат преминава в майчиното мляко и може да причини токсичност на кърмените бебета, кърменето е противопоказано по време на лечението. Ако лечението по време на кърмене е наложително, то кърменето трябва да бъде преустановено преди започване на терапията.

### **Фертилитет**

Жените не трябва да забременяват по време на лечението и полово зрелите пациенти (и жени и мъже) трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Метотрексат Ебеве и поне 6 месеца след приключването. Тъй като метотрексат може да причини необратимо увреждане на сперматогенезата, на мъжете се препоръчва криоконсервиране на сперма.

Трябва да се провеждат допълнителни ултразвукови изследвания, за да се потвърди нормалното фетално развитие.

Тъй като метотрексат може да бъде генотоксичен, двойките, които желаят да имат дете трябва да бъдат посъветвани да проведат генетична консултация преди началото на лечението и да се информират за риска от репродуктивни ефекти.

Прекомерният прием на напитки, съдържащи кофеин или теофилин (кафе, кофеин съдържащи безалкохолни напитки, черен чай) трябва да се избягват по време на лечение с метотрексат. Повишената консумация на алкохол увеличава токсичността на Метотрексат Ебеве.

### **Шофиране и работа с машини**

Тъй като са възможни прояви от страна на ЦНС като умора, световъртеж и сънливост по време на употреба на метотрексат, способността на пациентите за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена. Това се отнася още повече при употреба на алкохол.



### 3. Как да приемате Метотрексат Ебеве

#### **Важно предупреждение при приложение на Метотрексат Ебеве (метотрексат):**

Използвайте Метотрексат Ебеве **само веднъж седмично** за лечение на ревматоиден артрит и псориазис. Приемането на твърде много Метотрексат Ебеве (метотрексат) може да има фатални последствия. Моля, прочетете точка 3 на тази листовка много внимателно. Ако имате въпроси, моля, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Моля, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Метотрексат Ебеве, ако имате някакви въпроси.

При показания, различни от онкологични заболявания

- Това лекарство трябва да се приема **само веднъж на седмица.**
- Лекарят може да определи в рецептата **точен ден от седмицата за прием на дозата.**

**При ревматоиден артрит и псориазис:** лекарственият продукт трябва да се прилага само от лекари-специалисти в дерматологията, ревматологията и вътрешни болести.

Препоръчва се една седмица преди започване на терапията да се приложи парентерално тестова доза, с цел установяване на индивидуални нежелани реакции.

#### **Псориазис:**

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж в седмицата като еднократна доза.

Планираната седмична доза може и да бъде приложена в три отделни дози в рамките на 24 часа (през 12 часови интервали; например: 5 mg сутрин и 2,5 mg вечер).

#### **Ревматоиден артрит:**

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж в седмицата като еднократна доза.

Дозата да се прилага в един фиксиран ден на седмицата, като може да бъде разпределена в две до три дози в рамките на 24 часа (през 12 часови интервали; например: 5 mg сутрин и 2,5 mg вечер).

Ако до 6-8 седмици не се установи отговор към лечението и при пациента липсват симптоми на токсичност, началната доза може постепенно да се увеличава с 2,5 mg на седмица.

Обикновено оптималната доза е между 7,5 mg и 15 mg. Не трябва да се превишава седмична доза от 20 mg. Дози, надвишаващи 20 mg/седмично се свързват със значително увеличаване на токсичността на продукта, особено потискане на костния мозък. Отговор на лечението трябва да се очаква приблизително след 6 седмици, като подобрене в състоянието на пациента настъпва след още 12 седмици или повече. Ако след 8 седмици прилагане на максималната доза не се установява ефект, лечението с метотрексат трябва да се преустанови. При постигане на желаните терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза.

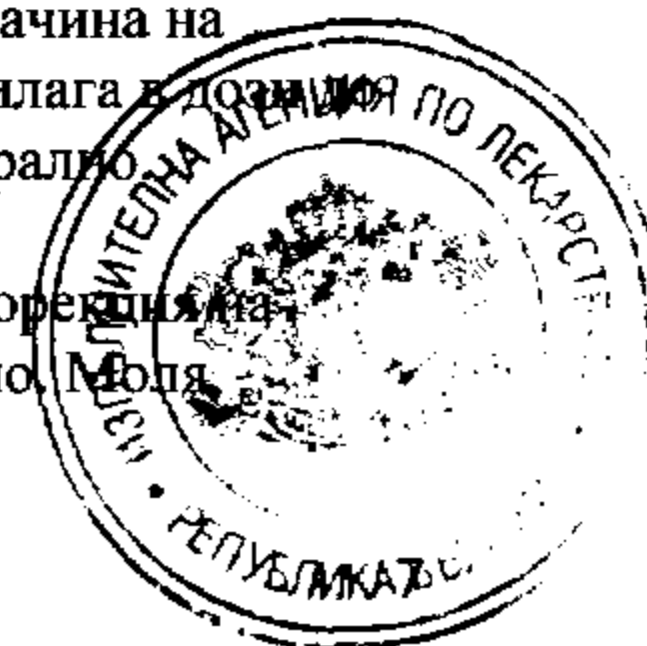
Оптималната продължителност на лечението за сега не е установена, но според наличните данни първоначално постигнатият ефект може да бъде поддържан най-малко 2 години, ако се продължи приема на поддържащата доза.

След спиране на лечението, симптомите могат да се възстановят в рамките на 3-6 седмици.

#### **Цитостатик:**

Метотрексат трябва да се прилага само от специалист онколог. Дозировките и начина на приложение могат да са много различни. Перорално метотрексат може да се прилага в дозата 30 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично. По-високи дози трябва да бъдат прилагани парентерално.

Ако страдате от чернодробно или бъбречно нарушение може да е необходима корекция на дозата. В някои случаи приложението на метотрексат може да е противопоказано. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.



### **Ако сте приели повече от необходимата доза Метотрексат Ебеве**

При предозирание, незабавно се обърнете към Вашия лекар.

Съобщавани са случаи на предозирание, понякога с фатален край, поради погрешен прием на таблетките метотрексат веднъж дневно вместо веднъж седмично. Предозиранието с метотрексат може да доведе до тежки токсични реакции. Най-често наблюдаваните симптоми при тези случаи са били хематологични и гастро-интестинални оплаквания. Симптомите включват лесни насинявания или кървене, необичайна отпадналост, язви в устната кухина, гадене, повръщане, кървави или черни изпражнения, отхрачване или повръщане на кръв, като утайка от кафе.

Винаги носете с Вас опаковката на лекарството, независимо дали са останали таблетки или не.

Лечение при предозирание:

Специфичен антидот, който неутрализира токсичните ефекти на метотрексат, е калциев фолинат. Ако имате симптоми и/или съмнения за предозирание, незабавно се свържете с Вашия лекар.

В случай на масивно предозирание, може да се наложи хидратиране и алкализация на урината.

При пациенти с ревматоиден артрит, полиартритен идиопатичен артрит, псориатичен артрит или псориазис вулгарис, приложението на фолиева или фолинова киселина може да намали токсичността на метотрексат (гастроинтестинални симптоми, възпаление на лигавицата на устата, загуба на коса и повишаване на чернодробните ензими), вж. точка 4.5. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин В12 преди използването на фолиева киселина, тъй като фолиевата киселина може да маскира дефицит на витамин В12, особено при пациенти на възраст над 50 години.

### **Ако сте пропуснали да приемете Метотрексат Ебеве**

При пропускане на назначената доза, не приемайте двойна доза. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквито и да е лекарствени продукти.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са тромбоцитопения, левкопения, стоматит, коремна болка, липса на апетит, гадене и повръщане (по-специално през първите 24-48 часа след прилагане на метотрексат), понижен креатининов клирънс, както и повишени чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ), алкална фосфатаза и билирубин. Допълнителни данни са посочени в таблицата по-долу.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако усетите хрипове, затруднено дишане, оток на клепачите, лицето или устните, плюене или изкашляне на кръв, обрив или сърбеж (особено ако засяга цялото Ви тяло), тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция.

Според честотата си нежеланите реакции, изброени по-долу, са оценени както следва:

- много чести (засягат 1 или повече на 10 пациенти);
- чести (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти);
- нечести (засягат по-малко от 1 на 100 пациенти);
- редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 пациенти);
- много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);





- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### **Инфекции и инфестации**

*Чести:* Херпес зостер

*Нечести:* Инфекции (в някои случаи с фатален изход)

*Редки:* Сепсис (вкл. с летален изход)

*Много редки:* Нокардиоза, хистоплазмоза, криптококова микоза, херпес симплекс, вирусен хепатит, дисеминиран херпес симплекс, летален сепсис, инфекции, причинени от цитомегален вирус, пневмония, причинена от *pneumocystis-jirovecii*.

*С неизвестна честота:* Реактивиране на инфекция с вирус на хепатит В, обостряне на инфекция с вирус на хепатит С, пневмония

### **Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)**

*Нечести:* Злокачествен лимфом (туморно образуване на лимфните възли), който претърпява обратно развитие в повечето случаи след спиране на лечението с метотрексат. При проведено неотдавна проучване не е установена връзка между терапията с метотрексат и увеличение броя на случаите на лимфом.

*С неизвестна честота:* Кожен рак

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

*Много чести:* Левкопения, тромбоцитопения

*Чести:* Анемия, панцитопения (промяна в броя на някои видове кръвни клетки), потискане на костния мозък, агранулоцитоза

*Редки:* Мегалобластна анемия (намален брой на червените кръвни клетки)

*Много редки:* Апластична анемия, лимфаденопатия, лимфопролифериращи нарушения (частично обратими), еозинофилия и неутропения (тежки промени в състава и броя на кръвните клетки)

Първи признаци на тези животозастрашаващи усложнения са: висока температура, възпалено гърло, язви на лигавицата на устата, грипоподобни симптоми, изразена умора, кръвотечение от носа и кръвоизливи по кожата. Прилагането на метотрексат трябва незабавно да се спре, ако броят на кръвните клетки намалее значително.

### **Нарушения на имунната система**

*Нечести:* Алергични реакции, анафилактичен шок (свръхчувствителност), потискане на имунната система

*Много редки:* Хипогамаглобулинемия

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

*Нечести:* Захарен диабет

### **Психични нарушения**

*Нечести:* Депресия

*Редки:* Промени в настроението, временни нарушения във възприятието

### **Нарушения на нервната система**

*Много чести:* Главоболие, световъртеж

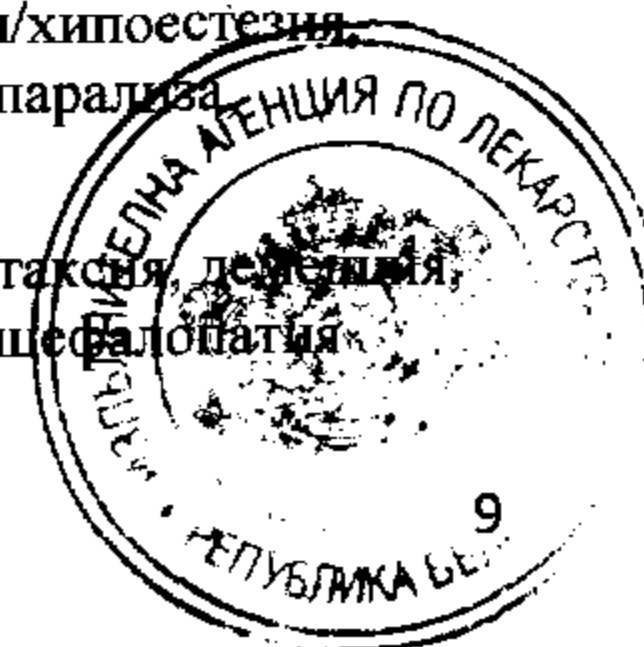
*Чести:* Замаяност

*Нечести:* Хемипареза (едностранна парализа), обърканост

*Редки:* Пареза (частична парализа), говорни нарушения, в т.е. дизартрия и афазия, левкоенцефалопатия (нарушение на нервните клетки в мозъка)

*Много редки:* Мускулна слабост (миастения), болка в крайниците, парестезия/хипоестезия, промяна във вкуса (метален вкус), остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане), краниален неврологичен синдром.

*С неизвестна честота:* Невротоксичност, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, дезориентация, повишено налягане на гръбначно-мозъчната течност, левкоенцефалопатия/енцефалопатия



### Нарушения на очите

*Чести:* Конюнктивит

*Редки:* Зрителни нарушения (от част тежки), тежка венозна тромбоза на ретината

*Много редки:* Перiorбитален оток и зачервяване (подуване около очите), блефарит (възпаление на клепачите), епифора (повишено сълъзене), и фотофобия (повишена чувствителност към светлина), временна слепота, загуба на зрение

*С неизвестна честота:* Ретинопатия

### Сърдечни нарушения

*Много редки:* Перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада (различни по тежест увреждания на тъканите, покриващи сърцето)

### Съдови нарушения

*Нечести:* Васкулит, алергичен васкулит

*Редки:* Хипотония (ниско кръвно налягане), тромбоемболични прояви (включително артериална и мозъчна тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза).

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

*Много чести:* Кашлица

*Чести:* Белодробни усложнения, дължащи се на пневмонит/алвеолит и свързани с тях смъртни случаи (независимо от дозата и продължителността на лечението с метотрексат)

Типични симптоми са: общо заболяване, суха, дразнеща кашлица, задух, водещ до диспнея в покой, болки в гърдите, фебрилитет.

Ако има съмнение за такива усложнения, лечението с Метотрексат Ебеве трябва да бъде прекъснато незабавно и трябва да бъде изключена възможността за инфекции (включително пневмония).

*Нечести:* Пулмонарна фиброза (увреждане на белите дробове), плеврален излив

*Редки:* Фарингит, респираторен арест, белодробна емболия.

*Много редки:* Хронична интерстициална белодробна болест, бронхиална астма – с реакции като кашлица, диспнея (задух) и откриване на патологични изменения при провеждането на изследвания на белодробната функция.

*С неизвестна честота:* Гръдна болка, хипоксия, белодробна алвеоларна хеморагия.

### Стомашно-чревни нарушения

*Много чести:* Коремна болка, липса на апетит, гадене, повръщане, улцеративен стоматит, диария (особено през първите 24-48 часа след прилагането на Метотрексат Ебеве), диспепсия.

*Нечести:* Язви и кървене в стомашно-чревния тракт, панкреатит (възпаление на панкреаса).

*Редки:* Ентерити (възпаление на червата), мелена (черни изпражнения), гингивит (възпаление на венците).

*Много редки:* Хематемеза (кръв в изпражненията).

*С неизвестна честота:* Неинфекциозен перитонит (възпаление в корема), перфорация на червата, глосит (възпаление на структура в гърлото), токсичен мегаколон

### Хепатобилиарни нарушения

*Много чести:* Повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин).

*Нечести:* Чернодробна токсичност, развиване на мастна дегенерация на черния дроб, хронична чернодробна фиброза и цироза (наблюдава се често независимо от редовното наблюдение и нормалните стойности на чернодробните ензими); намаляване на серумния албумин.

*Редки:* Остър хепатит (жълтеница)

*Много редки:* Остра чернодробна дегенерация, остра чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Много чести:* Косопад

*Чести:* Екзема (обрив), еритема (зачервяване), сърбеж, фоточувствителност, кожни улцерации



*Нечести:* Уртикария, повишена пигментация на кожата, влошено заздравяване на рани, нодулоза, тежки токсични реакции: обриви с мехури по кожата, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лейл).

*Редки:* Повишено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, екхимози, петехии, мултиформена еритема, кожни еритематозни обриви.

*Много редки:* Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия

*С неизвестна честота:* DRESS синдром (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), дерматит, зачервяване и белене на кожата

#### **Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан и заболявания на костите**

*Нечести:* Артралгия, миалгия (болки по ставите и мускулите), остеопороза.

*Редки:* Непълна (стрес) фрактура на костите.

*С неизвестна честота:* Остеонекроза, остеонекроза на челюстта (вследствие на лимфопролиферативни нарушения)

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

*Много често:* Понижено елиминиране на креатинина (отпаден продукт от белтъчния метаболизъм)

*Нечести:* Нефропатия (увреждане на бъбреците), бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, възпаление и язва на пикочния мехур (възможна е хематурия), дизурия (нарушено/болезнено уриниране).

*Редки:* Азотемия, хиперурикемия, повишени серумни концентрации на урея и креатинин

*Много редки:* Протеинурия, хематурия

#### **Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период**

*Нечести:* Увреждане на плода

*Редки:* Аборт

*Много редки:* Смърт на плода

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

*Нечести:* Вагинално възпаление и язви.

*Редки:* Транзиторни олигоспермия, менструални нарушения

*Много редки:* Нарушена овогенеза (образуване на яйцеклетки) или сперматогенеза (образуване на семенна течност), загуба на либидо, импотентност, вагинално течение, безплодие, нарушен менструален цикъл, гинекомастия (увеличаване на млечните жлези).

*С неизвестна честота:* Урогенитална дисфункция

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*Много често:* Умора, неразположение

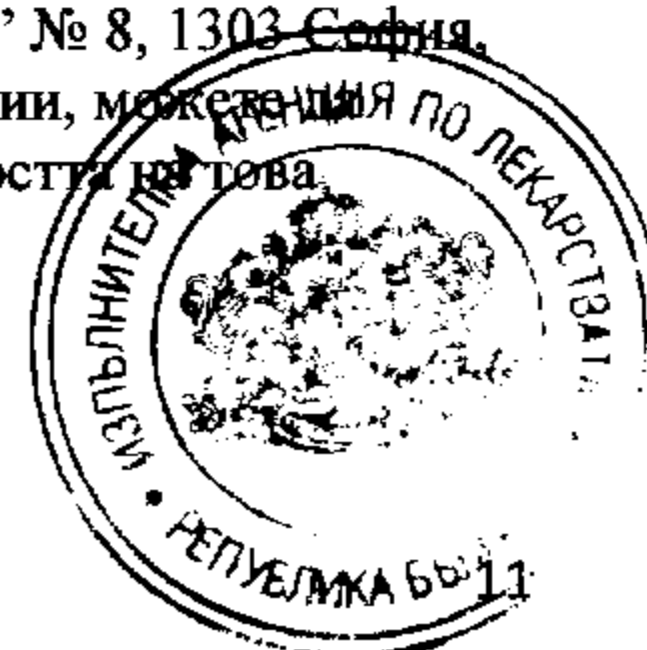
*Нечести:* Повишена температура

*С неизвестна честота:* Студени тръпки, подуване, болка в гърдите

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg). Като съобщавате нежелани реакции, можете също дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Метотрексат Ебеве**



Да се съхранява на място, недостъпно за деца.  
Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.  
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Метотрексат Ебеве:

- Активното вещество е: метотрексат (*methotrexate*)
- Помощни вещества: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, царевично нишесте, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат.

### Как изглежда Метотрексат Ебеве и какво съдържа опаковката:

Метотрексат Ебеве са бледо жълти таблетки, с жълти до червени напръскани точки, опаковани в PVC/PVDC/ALU блистери.

*Метотрексат Ебеве 2,5 mg и 5 mg*: Оригинални опаковки от 30 или 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

### Притежател на разрешението за употреба:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Австрия

### Производители:

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11, 4866 Unterach  
Австрия

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben  
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57, 1526 Ljubljana  
Словения

### Дата на последно преразглеждане на листовката

ММ/ГГГГ

