

## ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

(инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата для пациента)

**МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ**  
**10 мг/мл раствор для инъекций**  
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 своему 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 Метрексат Ромфарм, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Метрексат Ромфарм.
3. Применение препарата Метрексат Ромфарм.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Метрексат Ромфарм.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ**

Метрексат Ромфарм содержит действующее вещество – метотрексат. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, относится к классу цитотоксических средств, известных как антиметаболиты. Метотрексат действует посредством конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, препятствуя синтезу ДНК. До сих пор не установлено, обусловлена ли эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и хронического полиартрита, противовоспалительным или иммуносупрессорным действием, и в какой степени повышение концентрации внеклеточного аденозина на воспаленных участках способствует данным эффектам.

Метрексат Ромфарм применяется для лечения:

- тяжелых форм активного ревматоидного артрита (ревматоидный артрит)
- а) при терапии другими основными терапевтическими средствами или нестероидными препаратами Противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, НПВС) недостаточно эффективны или не переносятся.
  - б) при преимущественно агрессивных («злокачественных») формах ревматоидного артрита (ревматоидный артрит).

- Полиартритные формы тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) с 3 лет, если отсутствует реакция на НПВС.
- Тяжелые формы вульгарного псориаза, особенно бляшечного типа, и артропатический псориаз неподдающиеся лечению с традиционной терапией.

## 2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ

### **Важное предупреждение относительно применения препарата метотрексата:**

Метотрексат для лечения ревматических заболеваний или заболеваний кожи должен вводиться только один раз в неделю.

Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным побочным реакциям, включая летальный исход.

Прочтите этот раздел инструкции очень внимательно.

Метрексат Ромфарм должен назначать врач, обладающий достаточными знаниями, опытом проведения терапии и применения метотрексата. Препарат вводят **один раз в неделю**, и следует информировать пациента о **еженедельном однократном** режиме применения. Рекомендуется назначить определенный день недели как «день для инъекции». Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первая инъекция препарата Метрексат Ромфарм должна быть выполнена при непосредственном врачебном наблюдении.

### **Не применяйте препарат Метрексат Ромфарм в следующих случаях:**

- если у вас аллергия (повышенная чувствительность) к метотрексату или любому из вспомогательных веществ препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у вас имеются или имелись в прошлом заболевания: острая печеночная недостаточность, уровень билирубина в сыворотке более 5 мг/дл (85.5 ммоль/л); острая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); нарушение кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия; серьезные, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита; язвы ротовой полости и выявленная язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- если вы беременны или кормите грудью;
- если вы недавно вакцинировались живыми вакцинами;
- если вы употребляете алкоголь;
- дети младше 3 лет.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед применением препарата Метрексат Ромфарм проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Препарат нужно вводить **один раз в неделю**, а не каждый день.

Пациентов, получающих терапию, следует надлежащим образом контролировать, чтобы можно было безотлагательно распознать и оценить признаки возможных токсических эффектов или побочных реакций. Следовательно, метотрексат следует назначать или вводить под наблюдением врача, чьи знания и опыт включают применение антиметаболической терапии.

Ввиду наличия риска развития тяжелых или даже смертельных токсических реакций, врач должен подробно ознакомить пациента с возможными рисками (включая ранние признаки и симптомы токсичности) и рекомендуемых мерах безопасности.

Немедленно обратитесь к врачу, если появились симптомы интоксикации, также проводить постоянный контроль симптомов интоксикации (включая регулярные лабораторные анализы).

Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут приводить к значительному увеличению токсичности, особенно, к подавлению функции костного мозга.

Сообщалось, что метотрексат вызывает снижение детородной функции, олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею у пациентов во время и в течение короткого периода после прекращения терапии. Эти нарушения, по-видимому, обратимы при прекращении терапии. Кроме того, метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и внутриутробные дефекты у людей. Поэтому, возможные риски воздействия на деторождение следует обсуждать с пациентами мужского и женского пола детородного возраста.

Во время лечения и, по крайней мере, через шесть месяцев после завершения терапии, должна проводиться эффективная контрацепция у мужчин и женщин. Поскольку лечение метотрексатом может привести к серьезным и, возможно, необратимым нарушениям в сперматогенезе, мужчинам следует обратиться за советом о возможности сохранения спермы до начала терапии.

Следует избегать контакта метотрексата с кожей и слизистой оболочкой. В случае контакта, пораженные участки немедленно промывают большим количеством воды.

#### Рекомендуемые обследования и меры безопасности

*Перед началом терапии или после возобновления терапии метотрексатом после перерыва:*

Необходимо провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитов и тромбоцитов, ферментов печени, билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки и исследование функции почек, тесты на исключение туберкулеза и гепатита (при необходимости).

*Во время терапии:*

Приведенные ниже тесты должны проводиться каждую неделю в течение первых двух недель, затем каждые две недели в течение следующего месяца; впоследствии, в зависимости от количества лейкоцитов и стабильности состояния пациента, по крайней мере, один раз в месяц в течение следующих шести месяцев и затем каждые три месяца.

При увеличении дозы следует проводить более частый контроль.

Особенно пожилые пациенты должны быть обследованы на ранние признаки токсичности через короткие промежутки времени.

1. Обследование слизистой полости рта и горла

2. Развернутый анализ крови с определением уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Угнетение кроветворения, вызванное метотрексатом, может произойти внезапно и при очевидно безопасных дозах. При любом значительном снижении количества лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прекратить лечение и провести соответствующую поддерживающую терапию.

Необходимо информировать пациентов обо всех признаках и симптомах, указывающих на инфекцию. У пациентов, одновременно принимающих гематотоксичные лекарственные средства (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать количество кровяных телец и тромбоциты.

При длительной терапии метотрексатом необходимо провести трепанобиопсию.

3. Функциональные тесты печени

Особое внимание следует уделить возникновению токсического влияния на функции печени. Не следует начинать лечение или следует прекратить лечение метотрексатом, если есть какие-либо отклонения в анализах функции печени или биопсии печени, или если симптомы развиваются во время терапии. Отклонения в анализах должны вернуться

к норме в течение двух недель; после чего лечение может быть возобновлено по усмотрению врача.

Сообщалось о временном увеличении трансаминаз в два или три раза от верхнего предела нормы у пациентов с частотой 13-20%. Стойкие изменения активности ферментов, связанные с печенью, и/или снижение сывороточного альбумина могут свидетельствовать о тяжелой гепатотоксичности.

Ферментативная диагностика не позволяет надежно предсказать развитие морфологически обнаружимой гепатотоксичности, то есть даже в случае нормального уровня трансаминаз может наблюдаться печеночный фиброз, доказуемый только гистологически, или в более редких случаях цирроз печени.

При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует подтверждающего доказательства для проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности.

Для пациентов с псориазом нет однозначного мнения о необходимости проведения биопсии печени до и во время терапии.

Необходимо проведение дальнейших исследований для установления способности биохимических анализов крови или пропептида коллагена III в достаточной степени выявлять гепатотоксический эффект.

Данная оценка должна разделять пациентов на группу без каких-либо факторов риска и группу с факторами риска, например, чрезмерное употребление алкоголя, стойкое повышение ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наличие наследственных заболеваний печени в семье, сахарный диабет, ожирение и предыдущее применение гепатотоксических лекарственных средств или химических веществ, длительное лечение метотрексатом или кумулятивные дозы в 1.5 г или более.

В случае постоянного повышения уровня ферментов печени, следует рассмотреть уменьшение дозы или прекращение терапии.

Во время лечения метотрексатом, из-за потенциального токсического воздействия на печень, не рекомендуется назначение дополнительных гепатотоксических лекарственных препаратов и следует избегать употребления алкоголя. У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические лекарственные средства (например, лефлуномид), требуется более тщательный мониторинг ферментов печени. То же самое следует учитывать при одновременном введении гепатотоксичных лекарственных средств (например, лефлуномид).

Необходимо проведение более тщательного контроля за пациентами с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как при метотрексатной терапии цирроз печени развивается в отдельных случаях без прерывистого увеличения трансаминаз.

#### 4. Контроль функции почек

При повышении уровня сывороточного креатинина необходимо снизить дозу метотрексата. В случае превышения уровня сывороточного креатинина более 2 мг/дл, лечение метотрексатом не должно назначаться.

Поскольку метотрексат преимущественно выводится через почки, можно ожидать повышение концентрации метотрексата в сыворотке крови при почечной недостаточности, что может привести к тяжелым побочным действиям. При вероятной почечной недостаточности (например, у пожилых пациентов) требуется более тщательный контроль.

В частности, при одновременном применении метотрексата с лекарственными препаратами, влияющими на выведение метотрексата, вызывая повреждение почек (например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), или с препаратами, которые потенциально могут привести к ухудшению кровотока, также необходим особый контроль. Пациентам с нарушенной функцией почек одновременное

введение НПВП не рекомендуется. Обезвоживание также может усиливать токсичность метотрексата.

#### 5. Дыхательная система

Обязательным является проведение опроса пациентов о наличии каких-либо легочных заболеваний, при необходимости, проведение исследования функции легких.

Существует вероятность развития острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождающегося эозинофилией, и являющегося угрожающим жизни состоянием.

Клинические симптомы поражения легких, вызванного применением метотрексата, разнообразны, однако, типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия и наличие инфильтрата в легких на рентгенограмме. Признаки патологии со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены метотрексата. Возможность заболевания органов дыхания, вызванного применением метотрексата, не зависит от применяемых доз препарата.

Симптомы обычно включают одышку, кашель (особенно сухой непродуктивный кашель), боль в грудной клетке и лихорадку, для чего за пациентами необходимо вести контроль при каждом последующем визите. Пациенты должны быть предупреждены о риске пневмонита и должны немедленно обратиться к врачу при наличии стойкого кашля или одышки.

Терапию метотрексатом следует прекратить у пациентов с легочными симптомами и необходимо провести тщательное исследование (включая рентгенологию грудной клетки), чтобы исключить инфекцию и опухоли. При подозрении на заболевание легких, вызванное метотрексатом, следует начать лечение кортикостероидами и не возобновлять лечение метотрексатом.

Признаки патологии со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены метотрексата. Легочные заболевания, вызванные метотрексатом, такие как пневмонит, могут возникать неожиданно в любой момент терапии, они не всегда полностью обратимы и могут проявиться при всех дозах (включая низкие дозы 7.5 мг/неделю).

Во время терапии метотрексатом может возникнуть оппортунистическая инфекция, в том числе *пневмоцистная пневмония*, которая может привести к летальному исходу.

Особую осторожность следует проявлять при наличии неактивных, хронических инфекций (например, опоясывающего герпеса, туберкулеза, гепатита В или С) из-за их возможной активации.

#### 6. Влияние на иммунную систему

Из-за своего влияния на иммунную систему, метотрексат может снизить реакцию на вакцинацию и повлиять на результаты иммунологических тестов.

Вакцинация живыми вакцинами не должна проводиться при проведении терапии метотрексатом.

У пациентов, получающих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы, в этом случае терапия должна быть прекращена. Если лимфома не проявляет признаки спонтанной регрессии, то требуется проведение цитотоксической терапии.

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях тела («третье пространство»), таких как асцит или плевральные выпоты, период полувыведения метотрексата увеличивается. Плевральный выпот и асцит следует откачивать перед началом терапии метотрексатом.

Условия, приводящие к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут повысить токсичность метотрексата из-за его повышенного уровня. Следует прервать терапию метотрексатом до прекращения симптомов, в противном случае, может возникнуть геморрагический энтерит и смерть от кишечной перфорации.

Важно идентифицировать пациентов с возможным повышенным уровнем метотрексата в течение 48 часов после терапии, поскольку в противном случае, токсичность метотрексата может быть необратимой.

Также, терапия должна быть прервана в случае проявления гематемизации, мелены или гематоцезии.

Препараты витаминов или другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут снизить эффективность метотрексата.

Радиационно-индуцированный дерматит и солнечный ожог могут появляться при терапии метотрексатом (реакция фотосенсибилизации). Псориазические поражения могут усугубляться при УФ-облучении и одновременном введении метотрексата.

### Нервная система

Внутривенное применение метотрексата может вызвать острый энцефалит и острую энцефалопатию с летальным исходом. Были сообщения о лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших пероральный метотрексат.

### *Контрацепция*

Перед началом терапии с Метрексат Ромфарм следует исключить беременность. Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и мальформации плода у человека. Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез во время лечения, что приводит к снижению фертильности. Данные эффекты обратимы после прекращения лечения.

Мужчинам и женщинам необходимо предохраняться во время лечения и в течение, как минимум, шести месяцев после завершения терапии. Возможные риски воздействия на репродукцию следует обсудить с пациентами детородного потенциала, и их партнеры должны быть соответствующим образом проинформированы.

### Дети

Не рекомендуется применение у детей в возрасте до 3 лет из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности.

### Другие препараты и препарат Метрексат Ромфарм

Сообщите своему лечащему врачу или работнику аптеки о том, что вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты, включая глазные капли и безрецептурные препараты.

### Закись азота

Использование закиси азота усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, приводя к повышению токсичности, как тяжелая, непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Хотя этот эффект можно уменьшить приемом фолината кальция. Одновременного приема закиси азота и метотрексата следует избегать.

### Нестероидные противовоспалительные препараты

В экспериментах на животных одновременное применение НПВП, включая салициловую кислоту, приводило к удлинению периода выведения метотрексата и увеличению его концентрации в плазме крови, следовательно, к усилению его токсичности. Однако, в клинических исследованиях, когда НПВП и салициловая кислота были назначены пациентам с ревматоидным артритом как сопутствующие лекарственные средства, не наблюдалось увеличения побочных реакций. Лечение ревматоидного артрита такими препаратами можно продолжать при терапии метотрексатом в низкой дозе и тщательном медицинском наблюдении.

Алкоголь, гепатотоксические и гематотоксические средства

Регулярное употребление алкоголя и введение дополнительных гепатотоксических лекарственных препаратов увеличивает вероятность гепатотоксических эффектов метотрексата.

Пациенты, принимающие потенциально гепатотоксические и гематоксические лекарственные средства во время терапии метотрексатом (например, лефлуномид, азатиоприн, сульфазазин и ретиноиды), должны тщательно контролироваться из-за возможной повышенной гепатотоксичности. Во время лечения препаратом Метрексат Ромфарм следует избегать употребления алкоголя.

Комбинированное лечение метотрексатом и ретиноидами, такими как ацитретин или этретинат, увеличивает риск гепатотоксичности.

Введение дополнительных гематотоксических лекарственных препаратов (например, метамизола) увеличивает вероятность серьезных гематотоксических эффектов метотрексата.

Противосудорожные лекарственные средства и 5-фторурацил

Необходимо учитывать фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом, противосудорожными лекарственными средствами (снижение сывороточного уровня метотрексата) и 5-фторурацилом (увеличение периода полувыведения 5-фторурацила).

Связывание лекарственных средств с белками плазмы крови

Салицилаты, фенилбутазон, фенитоин, барбитураты, транквилизаторы, оральные контрацептивы, тетрациклины, производные амидопирина, сульфонамиды и п-аминобензойная кислота вытесняют метотрексат из связи с сывороточным альбумином и, таким образом, увеличивают его биодоступность (косвенное увеличение дозы).

Пробенецид и слабые органические кислоты

Пробенецид и слабые органические кислоты могут уменьшать почечную экскрецию метотрексата и способствовать косвенному увеличению дозы.

Антибиотики

Антибиотики, такие как пенициллин, гликопептиды, сульфонамиды, ципрофлоксацин и цефалотин, в отдельных случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, в связи с чем, возможно повышение концентрации метотрексата в сыворотке крови с одновременной гематологической и желудочно-кишечной токсичностью.

Антибиотики для приема внутрь

Оральные антибиотики, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и неабсорбируемые антибиотики широкого спектра действия, могут снижать абсорбцию метотрексата в кишечнике или препятствовать энтерогепатическому кровообращению вследствие ингибирования кишечной флоры или подавления бактериального обмена.

Лекарственные средства, вызывающие нежелательные реакции со стороны костного мозга

При применении лекарственных средств, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на костный мозг (например, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), необходимо учитывать возможность проявления выраженных гематопозитических расстройств.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

Совместное введение лекарственных средств, которые вызывают дефицит фолата (например, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол), может приводить к

повышенной токсичности метотрексата. Поэтому следует проявлять особую осторожность при наличии существующей недостаточности фолиевой кислоты.

#### Препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолиниевую кислоту

Одновременное введение препаратов, содержащих фолиевую кислоту, или витаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту или их производные, может влиять на эффективность метотрексата.

#### Другие противоревматические препараты

При одновременном применении метотрексата с другими противоревматическими препаратами (например, соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин), как правило, не наблюдается повышения токсичности метотрексата.

#### Сульфасалазин

Комбинированное применение метотрексата и сульфасалазина может повысить эффективность метотрексата на фоне угнетения синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином, что может привести к повышенному риску побочных действий.

#### Ингибиторы протонного насоса

Метотрексат вступает во взаимодействие с ингибиторами протонного насоса, такими как омепразол или пантопразол. Сопутствующее применение метотрексата и омепразола приводит к задержке выведения метотрексата почками. В сочетании с пантопразолом сообщалось о единичном случае подавления почечной элиминации метаболита 7-гидроксиметотрексат с проявлением миалгии и тремора.

#### Кофеин- или теофиллинсодержащие напитки

Следует избегать чрезмерного потребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, кофеинсодержащих безалкогольных напитков, черного чая) во время лечения метотрексатом, поскольку эффективность метотрексата снижается из-за возможного взаимодействия метотрексата и метилксантина аденозиновых рецепторов.

#### Лефлуномид

Совместное использование метотрексата и лефлуномида может увеличить риск развития панцитопении.

#### Меркаптопурин

Метотрексат приводит к увеличению уровня меркаптопуринов в плазме крови, что требует корректировки дозы в случае комбинированного применения.

В ортопедической хирургии, где высокая восприимчивость к инфекции, следует с осторожностью применять комбинацию метотрексата с иммуномодулирующими лекарственными препаратами.

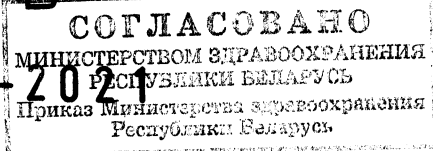
#### Колестирамин

Колестирамин может увеличить почечную элиминацию метотрексата, прерывая энтерогепатическую циркуляцию.

#### Другие цитостатические лекарственные средства

При сочетанном применении метотрексата с другими цитостатическими лекарственными средствами возможна задержка клиренса метотрексата.





### Радиотерапия

Радиотерапия во время лечения метотрексатом может увеличить риск развития некроза мягких тканей или костей.

### Вакцины

Из-за его возможного воздействия на иммунную систему, метотрексат может искажать результаты вакцинации и тестирования (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции).

Во время терапии метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

### **Препарат Метрексат Ромфарм с пищей и напитками**

Обычные приемы пищи, еда или напитки не влияют на время и способ применения препарата Метрексат Ромфарм.

### **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 или работником аптеки.

### *Женщины детородного возраста / контрацепция у женщин*

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, должны использоваться эффективные методы контрацепции во время лечения метотрексатом и в течение, по меньшей мере, 6 месяцев после его завершения. Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития плода, связанных с применением метотрексата, и наличие беременности должно быть исключено с помощью соответствующих мер, например, теста на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторять по мере необходимости (например, после любого перерыва в использовании контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

Если, беременность наступает во время лечения, следует предоставить информацию относительно риска побочного воздействия лечения на плод.

### *Контрацепция у мужчин*

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. Было показано, что метотрексат является генотоксичным в исследованиях на животных, поэтому риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития плода или выкидыша у женщин при воздействии низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю). В отношении более высоких доз недостаточно данных для оценки рисков пороков развития плода или выкидыша у женщин после воздействия на организм отца.

В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения партнера мужского пола и в течение, как минимум, 6 месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 6 месяцев после прекращения применения метотрексата.

### *Беременность*

Метрексат Ромфарм противопоказан во время беременности.

В исследованиях на животных, было обнаружено, что метотрексат оказывает токсические эффекты на репродуктивную функцию, в особенности в первый триместр беременности.

Было продемонстрировано, что метотрексат оказывает тератогенный эффект у человека; сообщались случаи гибели плода и/или врожденные пороки развития. Ограниченное применение у беременных женщин (n=42) привело к увеличению частоты (1:14) мальформаций (краниальных, кардиоваскулярных и конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением, наблюдалось нормальное течение беременности.

#### *Кормление грудью*

Поскольку метотрексат выделяется в грудное молоко и может вызвать токсические реакции у грудных детей, лечение противопоказано во время кормления грудью. Если лечение метотрексатом абсолютно необходимо в период кормления грудью, следует прекратить кормление до начала лечения.

#### *Фертильность*

Учитывая, что метотрексат может быть генотоксическим, всем женщинам, которые планируют беременность, рекомендуется обратиться в генетический центр за консультацией, если, возможно, перед началом терапии, а мужчины должны быть проинформированы относительно возможности сохранения спермы до начала терапии.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.**

Метотрексат Ромфарм оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и механизмами. Во время лечения могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС), такие как усталость и спутанность сознания.

### 3. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача или работника аптеки. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

#### Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7.5 мг метотрексата один раз в неделю подкожно. Для выявления специфических побочных реакций рекомендуется парентеральное введение пробной дозы за одну неделю до терапии. В зависимости от активности заболевания и индивидуальной переносимости пациента, первоначальная доза может постепенно повышаться до 25 мг в неделю. Не следует превышать недельную дозу 25 мг. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут вызывать значительное увеличение токсичности, особенно, подавление функций костного мозга. Ответ на лечение можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, дозу следует постепенно снижать до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Симптомы заболевания могут возобновиться после прекращения лечения.

Лечение ревматоидного артрита метотрексатом занимает длительный период.

#### Полиартрит с тяжелым ювенильным хроническим артритом у детей и подростков до 16 лет с ювенильным идиопатическим полиартритом

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела один раз в неделю. В случаях рефрактерной терапии недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела/один раз в неделю.

При этом, в случае увеличения дозы, частота обследований должна быть увеличена соответственно. Из-за ограниченной доступности данных о внутривенном применении у детей и подростков, препарат вводят подкожно и внутримышечно.

Пациенты должны наблюдаться в отделение ревматологии, специализирующееся на лечении детей и подростков.

Безопасность и эффективность Метрексат Ромфарм у детей младше 3 лет не установлены, поэтому применение у данной группы пациентов не рекомендуется.

#### Пациенты с вульгарным псориазом и псориатическим артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю, вводится подкожно, внутримышечно, либо внутривенно. За одну неделю до начала терапии рекомендуется парентеральное введение тест-дозы 2,5-5 мг, для выявления специфических побочных реакций. Доза должна увеличиваться постепенно, по мере необходимости, но не должна, как правило, превышать недельную дозу 25 мг метотрексата. Средняя недельная доза составляет 15-20 мг. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, особенно, с подавлением функций костного мозга. Ответ на лечение можно ожидать примерно через 2-6 недель. Дальнейшее продолжение или прекращение терапии зависит от клинической картины и изменений лабораторных показателей.

После достижения желаемого терапевтического результата дозу следует постепенно снижать до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы. В большинстве случаев не следует превышать недельную дозу в 25 мг.

Продолжительность лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита метотрексатом длительная и устанавливается лечащим врачом.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Метрексат Ромфарм следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, используя следующую схему:

##### Клиренс креатинина (мл/мин)

- более 60 мл/мин – 100% дозы препарата Метрексат Ромфарм
- 30-59 мл/мин – 50% дозы препарата Метрексат Ромфарм
- менее 30 мл/мин – не применять препарат Метрексат Ромфарм

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Метотрексат следует вводить с большой осторожностью, при наличии тяжелого текущего или предыдущего заболевания печени, особенно, если заболевание обусловлено алкоголем.

При значении билирубина 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

##### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов следует рассматривать уменьшение дозы в связи с пониженной функцией печени и почек, также со снижением запасов фолатов, которые возникают с увеличением возраста.

##### *Пациенты с дополнительным объемом распределения (плевральный выпот, асцит)*

Поскольку период полувыведения Метрексат Ромфарм может превышать до 4 раз стандартную длительность у пациентов с дополнительным объемом распределения, может потребоваться снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение применения метотрексата.

Препарат Метрексат Ромфарм содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу и по существу «не содержит натрия».

**Метод и путь введения**

Метотрексат должен назначаться только врачами, имеющими опыт применения метотрексата и полностью понимающими риски терапии метотрексатом.

Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первая инъекция препарата Метрексат Ромфарм должна быть выполнена при непосредственном врачебном наблюдении.

Перед применением проводят визуальный осмотр препарата. Используется только прозрачный раствор без видимых частиц.

Препарат следует использовать сразу после вскрытия контурной упаковки.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Раствор для инъекций Метрексат Ромфарм может быть назначен для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения.

**Инструкция по применению преднаполненного шприца Метрексат Ромфарм (подкожное введение).**

В этом разделе содержится информация о том, как самостоятельно сделать себе инъекцию Метрексата Ромфарм, под кожу (подкожно). Важно не пытаться сделать инъекции самостоятельно, если только ваш врач или медсестра не проинструктировали вас, как это делать. Если вы не уверены в том, как сделать инъекции, или у вас есть вопросы, обратитесь за помощью к своему врачу или медсестре.

Как использовать преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм

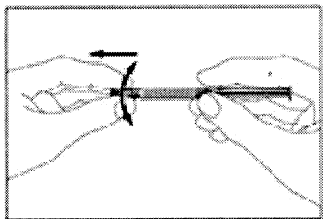
Ваш врач порекомендовал преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм для инъекций в ткани непосредственно под кожей. Это называется подкожной инъекцией. Ваш врач скажет вам, какая дозировка вам нужна.

Необходимые материалы

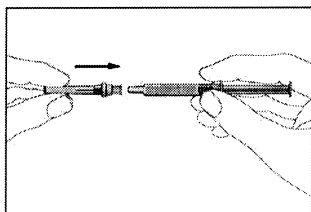
- Для того, чтобы сделать себе инъекцию в ткань под кожей, вам понадобятся:
  - преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм, упакованный в блистер,
  - стерильная игла для подкожного введения,
  - тампон, пропитанный медицинским спиртом или другим дезинфицирующим средством,
  - устойчивый к проколам контейнер (контейнер, предоставляемый больницей или аптекой) чтобы иметь возможность безопасно устранять использованные шприцы и иглы.

Что нужно сделать перед инъекцией

- Тщательно вымойте руки.
- Откройте блистер и возьмите преднаполненный шприц.
- Убедитесь, что преднаполненный шприц не поврежден и что препарат представляет собой прозрачную желтую жидкость. В противном случае используйте другой преднаполненный шприц.
- Снимите колпачок с наконечника преднаполненного шприца.



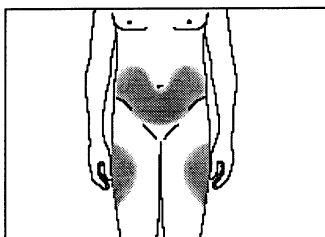
- Откройте упаковку, содержащую стерильную иглу для подкожного введения.
- Аккуратно и плотно накрутите стерильную иглу к преднаполненному шприцу.
- Пока не снимайте внешний колпачок от иглы.



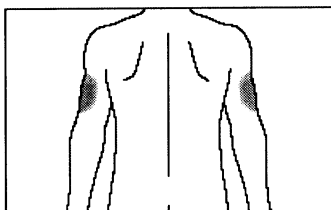
- Не снимайте внешний колпачок от иглы шприца, пока вы не будете готовы сделать инъекцию.
- Найдите удобное, хорошо освещенное место. Положите все необходимое под рукой (преднаполненный шприц Метрекسات Ромфарм, тампон пропитанный медицинским спиртом и контейнер, устойчивый к покалываниям).

#### Где следует сделать инъекцию

- Наиболее подходящими местами для выполнения подкожной инъекции являются:
  - живот, за исключением области вокруг пупка;
  - верхняя часть бедер (см. области, окрашенные в серый цвет).



- Если кто-то другой делает вам инъекцию, этот человек может сделать вам инъекцию как в заднюю, так и в боковую часть плеча, чуть ниже плеча (см. Серые области).



- Решите, куда вы сделаете инъекцию перед введением. Меняйте место введения с каждой инъекцией, что позволит снизить риск раздражения в месте введения.
- Не делайте инъекцию на чувствительную, покрытую синяками, покрасневшую кожу, твердую кожу, шрамы или растяжки. Если у пациента диагностирован псориаз,

введение инъекции на опухших, утолщенных, покрасневших участках не рекомендуется.

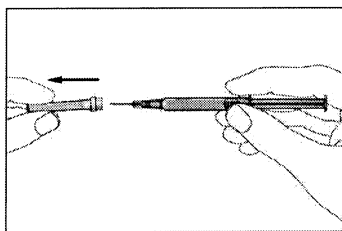
- Проверьте место последней инъекции, спросите у своего врача или медсестры, если кожа покраснела, изменила цвет, опухла, нагноилась или все еще болезненна.

#### Как следует сделать инъекцию

1. Продезинфицируйте кожу, в месте инъекции, спиртовым тампоном, круговыми движениями по коже. Не прикасайтесь к этой области перед инъекцией. Дайте дезинфицирующему средству высохнуть не менее 60 секунд.

2. Удерживая шприц, осторожно снимите внешний колпачок иглы, не поворачивая его. Потяните колпачок по прямой линии.

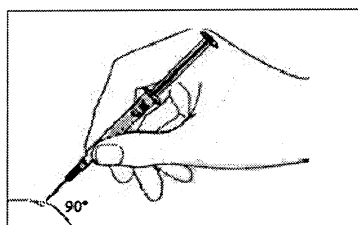
**Важно:** не прикасайтесь к игле, прикрепленной к преднаполненному шприцу, и не нажимайте на поршень!



3. Заметить в шприце небольшой пузырек воздуха - это нормально. Не пытайтесь удалить его перед инъекцией, так как в этом случае вы можете потерять определенное количество лекарства.

4. **Как только вы сняли внешний колпачок с иглы, сделайте инъекцию без промедления.**

5. Введение иглы: двумя пальцами зажмите кожу, быстро и полностью введите иглу в складку кожи. Угол между шприцем и кожей должен составлять 90°.



6. **Инъекция:** введите препарат под кожу, осторожно проталкивая поршень до конца шприца. Плотно прижмите кожу в виде складки, пока не закончите инъекцию.

7. После введения препарата осторожно извлеките иглу, удерживая палец на поршне, и дайте коже вернуться в нормальное состояние.

8. Промокните место инъекции ватным тампоном увлажненным дезинфицирующим средством. Не давите, так как это может вызвать раздражение в месте инъекции.

9. Используйте каждый преднаполненный шприц только для одной инъекции. Любой неиспользованный раствор следует выбросить.

#### **Инструкция по обращению с медицинскими отходами**

- Извлеките иглу из-под кожи, направьте ее подальше от себя и других.
- Не надевайте колпачок на использованную иглу.
- Немедленно выбросьте использованный шприц и иглу в герметичный контейнер. Храните этот контейнер в недоступном для детей месте.

94885-2021

- Метотрексат не должен попадать на поверхность кожи или слизистые оболочки. В случае загрязнения, пораженный участок следует немедленно промыть большим количеством воды.
- Если вы или кто-либо из окружающих прокололи себя иглой, немедленно обратитесь к врачу и не используйте преднаполненный шприц.

#### Примечание

При переходе от перорального применения препарата к парентеральному введению может потребоваться снижение дозы из-за переменной биодоступности метотрексата после пероральной терапии.

Дополнение лечения фолиевой кислотой или фолиниевой кислотой могут рассматриваться в соответствии с действующими руководящими принципами терапии.

#### **Частота применения с указанием времени приема**

Препарат вводят **один раз в неделю** и следует информировать пациента о **еженедельном однократном** режиме применения.

Рекомендуется назначить определенный день недели как «день для инъекции».

#### **Длительность лечения**

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

#### **Если вы применили Метотрексат Ромфарм больше, чем следовало**

При случайной передозировке или при подозрении на передозировку следует немедленно обратиться к врачу.

*Симптомы:* лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, подавление деятельности костного мозга, мукозит, стоматит, язвы в ротовой полости, тошнота, рвота, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения. Передозировка диагностируется по концентрации метотрексата в плазме крови.

Есть сведения о случаях смерти в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

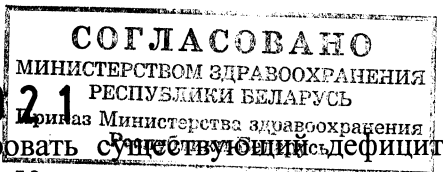
*Лечение:* введение специфического антидота кальция фолината для нейтрализации токсического действия метотрексата.

При случайной передозировке в течение первого часа должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза кальция фолината, равная или превышающая дозу метотрексата, и дозирование продолжается до тех пор, пока уровень метотрексата в сыворотке не будет ниже  $10^{-7}$  моль/л.

В случае значительной передозировки для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах необходимо провести гидратацию организма и подщелачивание мочи.

Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Эффективен прерывистый (периодический) гемодиализ с применением аппарата высокоскоростного диализа.

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартритом с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме, артропатическим псориазом или вульгарным псориазом применение препаратов фолиевой или фолиновой кислот может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, воспаление слизистой оболочки полости рта, выпадение волос и повышение уровня ферментов печени). Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется провести мониторинг уровня



витамина В<sub>12</sub>, так как фолиевая кислота может маскировать существующий дефицит витамина В<sub>12</sub>, в особенности, у взрослых пациентов старше 50 лет.

#### 4. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Метотрексат Ромфарм может вызывать нежелательные реакции, однако они возникнут не у всех.

Наиболее серьезные нежелательные реакции при применении метотрексата включают угнетение функции костного мозга, легочную токсичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, тромбоэмболические явления, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона.

Наиболее распространенными (очень часто) наблюдаемыми нежелательными реакциями при введении метотрексата являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, например, стоматит, диспепсия, боли в животе, тошнота, потеря аппетита и отклонения функциональных проб печени, в частности, повышение уровня АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), билирубина, щелочной фосфатазы. Другие распространенные (часто) нежелательные реакции включают лейкопению, анемию, тромбопению, головную боль, усталость, сонливость, пневмонию, интерстициальный альвеолит/ пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией, язвы в полости рта, диарею, экзантему, эритему и зуд.

Наиболее значимыми нежелательными побочными реакциями считают подавление системы кроветворения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); *нечасто* (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); *редко* (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ ), *неизвестно* (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

##### *Очень часто*

- тромбоцитопения, лейкопения головная боль, головокружение;
- кашель;
- потеря аппетита, диарея (особенно в течение первых 24 - 48 часов после применения метотрексата), боли в животе, тошнота, рвота, воспаление и изъязвление слизистой оболочки полости рта и глотки (особенно в течение первых 24 - 48 часов после применения метотрексата), повышение ферментов печени (АЛАТ и АСАТ, щелочной фосфатазы) и билирубина;
- алопеция;
- снижение клиренса креатинина;
- астения.

##### *Часто*

- опоясывающий герпес, анемия, панцитопения, угнетение костного мозга, агранулоцитоз;
- сонливость, конъюнктивит, легочные осложнения на основе интерстициального альвеолита/пневмонита и связанных с этим случаи смертельного исхода (независимо от дозы и продолжительности лечения метотрексатом);
- экзантема, эритема, зуд, фотосенсибилизация, изъязвление кожи.

##### *Нечасто*

- оппортунистические инфекции, которые могут быть смертельными злокачественные лимфомы, аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, иммуносупрессия, сахарный диабет, депрессия, гемипарез, спутанность сознания, судороги, лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия, васкулит, аллергический



ваккулит, легочный фиброз, плевральный выпот, ~~изъязвление~~ язвенно-желудочно-кишечного тракта и кровотечение, панкреатит, гепатотоксичность, стеатоз печени, хронический фиброз и цирроз печени, снижение уровня сывороточного альбумина, как тяжелые токсические проявления: герпетические высыпания на коже, синдром Стивенса-Джонсона\*, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лиелла)\*; крапивница, повышенная пигментация кожи, нодулез (подкожные узелки), болезненная эрозия псориатических бляшек, расстройства заживления ран артралгия, миалгия, остеопороз нефропатия, почечная недостаточность, цистит с изъязвлением (возможно при гематурии), нарушения опорожнения мочевого пузыря, дизурия, олигурия, анурия;

- пороки развития плода;
- изъязвление и воспаление влагалища;
- гипертермия.

*Редко*

- сепсис (в том числе со смертельным исходом), мегалобластная анемия, перепады настроения, временные когнитивные расстройства;
- парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, частично тяжелые нарушения зрения, тромбоз вен сетчатки, гипотония, тромбоэмболические явления (в т.ч. артериальный тромбоз, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз глубоких вен) фарингит, остановка дыхания, тромбоэмболия легочной артерииэнтерит, гингивит, мелена;
- острый гепатит;
- акне, петехии, экхимозы, многоформная эритема, эритематозная сыпь, повышенная пигментация ногтей, онихолизис, стрессовый перелом, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, азотемия, аборт, преходящая олигоспермия, преходящие нарушения менструального цикла.

*Очень редко*

- простой герпес, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции (включая пневмонию), диссеминированный простой герпес, нокардиоз, пневмоцистная пневмония, апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопролиферативные заболевания  $\alpha$ -Лимфома / лимфопролиферативные заболевания: сообщалось об отдельных случаях лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в некоторых случаях стихали после окончания лечения метотрексатом, гипогаммаглобулинемия мышечная слабость и боль в конечностях, парестезия/гипестезия, дисгевзия (металлический привкус), острый асептический менингит, менингизм (паралич, рвота), синдромы поражения черепно-мозговых нервов, периорбитальный отек, блефарит, эпифора, светобоязнь, временная слепота, потеря зрения;
- перикардит, тампонада сердца, перикардальный выпот;
- хроническая интерстициальная болезнь легких, бронхиальная астма с кашлем и одышкой, патологические изменения легочной функции, гематемез, острый некроз печени, распад печени, печеночная недостаточность, фурункулез, телеангиэктазия, острая паронихия;
- остеонекроз, остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным заболеваниям);
- гематурия, протеинурия;
- гибель плода;
- нарушение процесса оогенеза/сперматогенеза, бесплодие, нарушения менструального цикла, потеря либидо, импотенция, выделения из влагалища, гинекомастия.

*Неизвестно*

- пневмония, реактивация вируса гепатита В, обострение инфекции гепатита С, рак кожи;
- нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повышение давления спинномозговой жидкости (внутричерепная гипертензия);
- ретинопатия;
- гипоксия, диффузное альвеолярное кровотечение;
- неинфекционный перитонит, токсический мегаколон, перфорация кишечника, глоссит, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами [DRESS], дерматит, отшелушивание кожи / эксфолиативный дерматит, урогенитальная дисфункция, боль в груди, озноб, некроз тканей после инъекции, отек.

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

Частота и тяжесть побочных реакций при применении метотрексата зависит от дозы и частоты применения. Однако, тяжелые побочные эффекты могут возникать и при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, применяющие метотрексат, регулярно и через короткий интервал времени проходили врачебное обследование.

Лимфома/лимфопролиферативные нарушения: сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом и других лимфопролиферативных нарушений, которые в ряде случаев исчезали после отмены лечения метотрексатом.

Метотрексат обладает хорошей местной переносимостью при подкожном введении. Отмечались только легкие местные кожные реакции (например, ощущение жжения в месте введения, эритема, припухлость, изменение цвета, зуд, сильный зуд, боль), которые уменьшались в процессе лечения.

### **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 (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by/>).

Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

## **5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ**

**Хранить в недоступном для детей месте!**

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке флакона после «EXP».

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить при температуре не выше 25<sup>0</sup>С, в оригинальной упаковке для защиты от света.

**Не замораживать!**

Не применяйте препарат, если вы заметили видимые признаки ухудшения.

Не выбрасывайте лекарственные препараты в канализацию.

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

**6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ****Препарат Метрексат Ромфарм содержит:**

*Действующим веществом препарата является:* метотрексат в концентрации 10,00 мг/мл.

*Прочими вспомогательными веществами являются:*

Натрия хлорид

Натрия гидроксид (2 М раствор натрия гидроксида)

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

**Внешний вид препарата Метрексат Ромфарм и содержимое упаковки**

Прозрачный раствор желтого цвета.

По 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл или 3,0 мл раствора для инъекций в преднаполненном шприце из бесцветного стекла типа I. На шприц наклеивают этикетку. По одному преднаполненному шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку. По одной контурной ячейковой упаковке, содержащей преднаполненный шприц с 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл или 3,0 мл раствора упаковывают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению и одноразовой гиподермической иглой 27G x 1/2. Каждая стерильная игла закрыта защитным прозрачным пластиковым колпачком и упакована в блистер.

**Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор №1А, г. Отопень, Румыния,

телефон: + 4021 3504640, факс: + 4021 3504641,

электронная почта: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro).

**Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества:**

- К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор №1А, г. Отопень, Румыния,

телефон: + 4021 3504640, факс: + 4021 3504641,

электронная почта: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro).

- СООО «Лекфарм», Республика Беларусь,

223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А,

Тел./факс: (01774)-53801,

электронная почта: [office@lekpharm.by](mailto:office@lekpharm.by).

**Представитель держателя регистрационного удостоверения**

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь, по адресу: 220035, г. Минск, ул. Тимирязева 72, помещение 23, 8 этаж, офис 8002. Тел/факс: (017) 336-50-09,

электронная почта: [rompharm\\_by@mail.ru](mailto:rompharm_by@mail.ru).

**Данный листок-вкладыш пересмотрен**

10.2021

9488 - 2021

## ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

(инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата для пациента)

### МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ 10 мг/мл раствор для инъекций 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 своему 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 Метрексат Ромфарм, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Метрексат Ромфарм.
3. Применение препарата Метрексат Ромфарм.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Метрексат Ромфарм.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### 1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

Метрексат Ромфарм содержит действующее вещество – метотрексат. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, относится к классу цитотоксических средств, известных как антиметаболиты. Метотрексат действует посредством конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы, препятствуя синтезу ДНК. До сих пор не установлено, обусловлена ли эффективность метотрексата в лечении псориаза, псориатического артрита и хронического полиартрита, противовоспалительным или иммуносупрессорным действием, и в какой степени повышение концентрации внеклеточного аденозина на воспаленных участках способствует данным эффектам.

Метрексат Ромфарм применяется для лечения:

- тяжелых форм активного ревматоидного артрита (ревматоидный артрит)
- а) при терапии другими основными терапевтическими средствами или нестероидными препаратами Противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, НПВС) недостаточно эффективны или не переносятся.
  - б) при преимущественно агрессивных («злокачественных») формах ревматоидного артрита (ревматоидный артрит).

- Полиартритные формы тяжелого активного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) с 3 лет, если отсутствует реакция на НПВС.
- Тяжелые формы вульгарного псориаза, особенно бляшечного типа, и артропатический псориаз неподдающиеся лечению с традиционной терапией.

## 2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ

### **Важное предупреждение относительно применения препарата метотрексата:**

Метотрексат для лечения ревматических заболеваний или заболеваний кожи **должен вводиться только один раз в неделю.**

Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным побочным реакциям, включая летальный исход.

Прочтите этот раздел инструкции очень внимательно.

Метрексат Ромфарм должен назначать врач, обладающий достаточными знаниями, опытом проведения терапии и применения метотрексата. Препарат вводят **один раз в неделю**, и следует информировать пациента о **еженедельном однократном** режиме применения. Рекомендуется назначить определенный день недели как «день для инъекции». Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первая инъекция препарата Метрексат Ромфарм должна быть выполнена при непосредственном врачебном наблюдении.

### **Не применяйте препарат Метрексат Ромфарм в следующих случаях:**

- если у вас аллергия (повышенная чувствительность) к метотрексату или любому из вспомогательных веществ препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у вас имеются или имелись в прошлом заболевания: острая печеночная недостаточность, уровень билирубина в сыворотке более 5 мг/дл (85.5 ммоль/л); острая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); нарушение кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия; серьезные, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита; язвы ротовой полости и выявленная язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- если вы беременны или кормите грудью;
- если вы недавно вакцинировались живыми вакцинами;
- если вы употребляете алкоголь;
- дети младше 3 лет.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед применением препарата Метрексат Ромфарм проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Препарат нужно вводить **один раз в неделю**, а не каждый день.

Пациентов, получающих терапию, следует надлежащим образом контролировать, чтобы можно было безотлагательно распознать и оценить признаки возможных токсических эффектов или побочных реакций. Следовательно, метотрексат следует назначать или вводить под наблюдением врача, чьи знания и опыт включают применение антиметаболической терапии.

Ввиду наличия риска развития тяжелых или даже смертельных токсических реакций, врач должен подробно ознакомить пациента с возможными рисками (включая ранние признаки и симптомы токсичности) и рекомендуемых мерах безопасности.

Немедленно обратитесь к врачу, если появились симптомы интоксикации, также проводить постоянный контроль симптомов интоксикации (включая регулярные лабораторные анализы).

Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут приводить к значительному увеличению токсичности, особенно, к подавлению функции костного мозга.

Сообщалось, что метотрексат вызывает снижение детородной функции, олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею у пациентов во время и в течение короткого периода после прекращения терапии. Эти нарушения, по-видимому, обратимы при прекращении терапии. Кроме того, метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и внутриутробные дефекты у людей. Поэтому, возможные риски воздействия на деторождение следует обсуждать с пациентами мужского и женского пола детородного возраста.

Во время лечения и, по крайней мере, через шесть месяцев после завершения терапии, должна проводиться эффективная контрацепция у мужчин и женщин. Поскольку лечение метотрексатом может привести к серьезным и, возможно, необратимым нарушениям в сперматогенезе, мужчинам следует обратиться за советом о возможности сохранения спермы до начала терапии.

Следует избегать контакта метотрексата с кожей и слизистой оболочкой. В случае контакта, пораженные участки немедленно промывают большим количеством воды.

#### Рекомендуемые обследования и меры безопасности

*Перед началом терапии или после возобновления терапии метотрексатом после перерыва:*

Необходимо провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитов и тромбоцитов, ферментов печени, билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки и исследование функции почек, тесты на исключение туберкулеза и гепатита (при необходимости).

*Во время терапии:*

Приведенные ниже тесты должны проводиться каждую неделю в течение первых двух недель, затем каждые две недели в течение следующего месяца; впоследствии, в зависимости от количества лейкоцитов и стабильности состояния пациента, по крайней мере, один раз в месяц в течение следующих шести месяцев и затем каждые три месяца.

При увеличении дозы следует проводить более частый контроль.

Особенно пожилые пациенты должны быть обследованы на ранние признаки токсичности через короткие промежутки времени.

1. Обследование слизистой полости рта и горла

2. Развернутый анализ крови с определением уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Угнетение кроветворения, вызванное метотрексатом, может произойти внезапно и при очевидно безопасных дозах. При любом значительном снижении количества лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прекратить лечение и провести соответствующую поддерживающую терапию.

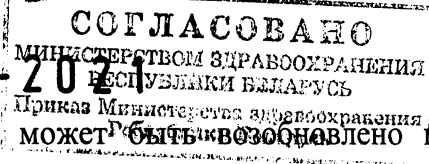
Необходимо информировать пациентов обо всех признаках и симптомах, указывающих на инфекцию. У пациентов, одновременно принимающих гематотоксичные лекарственные средства (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать количество кровяных телец и тромбоциты.

При длительной терапии метотрексатом необходимо провести трепанобиопсию.

3. Функциональные тесты печени

Особое внимание следует уделить возникновению токсического влияния на функции печени. Не следует начинать лечение или следует прекратить лечение метотрексатом, если есть какие-либо отклонения в анализах функции печени или биопсии печени, или если симптомы развиваются во время терапии. Отклонения в анализах должны вернуться

9488



к норме в течение двух недель; после чего лечение может быть возобновлено по усмотрению врача.

Сообщалось о временном увеличении трансаминаз в два или три раза от верхнего предела нормы у пациентов с частотой 13-20%. Стойкие изменения активности ферментов, связанные с печенью, и/или снижение сывороточного альбумина могут свидетельствовать о тяжелой гепатотоксичности.

Ферментативная диагностика не позволяет надежно предсказать развитие морфологически обнаружимой гепатотоксичности, то есть даже в случае нормального уровня трансаминаз может наблюдаться печеночный фиброз, доказуемый только гистологически, или в более редких случаях цирроз печени.

При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует подтверждающего доказательства для проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности.

Для пациентов с псориазом нет однозначного мнения о необходимости проведения биопсии печени до и во время терапии.

Необходимо проведение дальнейших исследований для установления способности биохимических анализов крови или пропептида коллагена III в достаточной степени выявлять гепатотоксический эффект.

Данная оценка должна разделять пациентов на группу без каких-либо факторов риска и группу с факторами риска, например, чрезмерное употребление алкоголя, стойкое повышение ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наличие наследственных заболеваний печени в семье, сахарный диабет, ожирение и предыдущее применение гепатотоксических лекарственных средств или химических веществ, длительное лечение метотрексатом или кумулятивные дозы в 1.5 г или более.

В случае постоянного повышения уровня ферментов печени, следует рассмотреть уменьшение дозы или прекращение терапии.

Во время лечения метотрексатом, из-за потенциального токсического воздействия на печень, не рекомендуется назначение дополнительных гепатотоксических лекарственных препаратов и следует избегать употребления алкоголя. У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические лекарственные средства (например, лефлуномид), требуется более тщательный мониторинг ферментов печени. То же самое следует учитывать при одновременном введении гепатотоксичных лекарственных средств (например, лефлуномид).

Необходимо проведение более тщательного контроля за пациентами с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как при метотрексатной терапии цирроз печени развивается в отдельных случаях без прерывистого увеличения трансаминаз.

#### 4. Контроль функции почек

При повышении уровня сывороточного креатинина необходимо снизить дозу метотрексата. В случае превышения уровня сывороточного креатинина более 2 мг/дл, лечение метотрексатом не должно назначаться.

Поскольку метотрексат преимущественно выводится через почки, можно ожидать повышение концентрации метотрексата в сыворотке крови при почечной недостаточности, что может привести к тяжелым побочным действиям. При вероятной почечной недостаточности (например, у пожилых пациентов) требуется более тщательный контроль.

В частности, при одновременном применении метотрексата с лекарственными препаратами, влияющими на выведение метотрексата, вызывая повреждение почек (например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), или с препаратами, которые потенциально могут привести к ухудшению кровотока, также необходим особый контроль. Пациентам с нарушенной функцией почек одновременное

введение НПВП не рекомендуется. Обезвоживание также может усиливать токсичность метотрексата.

#### 5. Дыхательная система

Обязательным является проведение опроса пациентов о наличии каких-либо легочных заболеваний, при необходимости, проведение исследования функции легких.

Существует вероятность развития острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождающегося эозинофилией, и являющегося угрожающим жизни состоянием.

Клинические симптомы поражения легких, вызванного применением метотрексата, разнообразны, однако, типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия и наличие инфильтрата в легких на рентгенограмме. Признаки патологии со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены метотрексата. Возможность заболевания органов дыхания, вызванного применением метотрексата, не зависит от применяемых доз препарата.

Симптомы обычно включают одышку, кашель (особенно сухой непродуктивный кашель), боль в грудной клетке и лихорадку, для чего за пациентами необходимо вести контроль при каждом последующем визите. Пациенты должны быть предупреждены о риске пневмонита и должны немедленно обратиться к врачу при наличии стойкого кашля или одышки.

Терапию метотрексатом следует прекратить у пациентов с легочными симптомами и необходимо провести тщательное исследование (включая рентгенологию грудной клетки), чтобы исключить инфекцию и опухоли. При подозрении на заболевание легких, вызванное метотрексатом, следует начать лечение кортикостероидами и не возобновлять лечение метотрексатом.

Признаки патологии со стороны легких требуют немедленной диагностики и отмены метотрексата. Легочные заболевания, вызванные метотрексатом, такие как пневмонит, могут возникать неожиданно в любой момент терапии, они не всегда полностью обратимы и могут проявиться при всех дозах (включая низкие дозы 7.5 мг/неделю).

Во время терапии метотрексатом может возникнуть оппортунистическая инфекция, в том числе *пневмоцистная пневмония*, которая может привести к летальному исходу.

Особую осторожность следует проявлять при наличии неактивных, хронических инфекций (например, опоясывающего герпеса, туберкулеза, гепатита В или С) из-за их возможной активации.

#### 6. Влияние на иммунную систему

Из-за своего влияния на иммунную систему, метотрексат может снизить реакцию на вакцинацию и повлиять на результаты иммунологических тестов.

Вакцинация живыми вакцинами не должна проводиться при проведении терапии метотрексатом.

У пациентов, получающих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы, в этом случае терапия должна быть прекращена. Если лимфома не проявляет признаки спонтанной регрессии, то требуется проведение цитотоксической терапии.

У пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях тела («третье пространство»), таких как асцит или плевральные выпоты, период полувыведения метотрексата увеличивается. Плевральный выпот и асцит следует откачивать перед началом терапии метотрексатом.

Условия, приводящие к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут повысить токсичность метотрексата из-за его повышенного уровня. Следует прервать терапию метотрексатом до прекращения симптомов, в противном случае, может возникнуть геморрагический энтерит и смерть от кишечной перфорации.



Важно идентифицировать пациентов с возможным повышенным уровнем метотрексата в течение 48 часов после терапии, поскольку в противном случае, токсичность метотрексата может быть необратимой.

Также, терапия должна быть прервана в случае проявления гематемизации, мелены или гематоцезии.

Препараты витаминов или другие продукты, содержащие фолиевую кислоту, фолиновую кислоту или их производные, могут снизить эффективность метотрексата.

Радиационно-индуцированный дерматит и солнечный ожог могут появляться при терапии метотрексатом (реакция фотосенсибилизации). Псориазические поражения могут усугубляться при УФ-облучении и одновременном введении метотрексата.

#### **Нервная система**

Внутривенное применение метотрексата может вызвать острый энцефалит и острую энцефалопатию с летальным исходом. Были сообщения о лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших пероральный метотрексат.

#### **Контрацепция**

Перед началом терапии с Метрексат Ромфарм следует исключить беременность. Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и мальформации плода у человека. Метотрексат влияет на сперматогенез и овогенез во время лечения, что приводит к снижению фертильности. Данные эффекты обратимы после прекращения лечения.

Мужчинам и женщинам необходимо предохраняться во время лечения и в течение, как минимум, шести месяцев после завершения терапии. Возможные риски воздействия на репродукцию следует обсудить с пациентами детородного потенциала, и их партнеры должны быть соответствующим образом проинформированы.

#### **Дети**

Не рекомендуется применение у детей в возрасте до 3 лет из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности.

#### **Другие препараты и препарат Метрексат Ромфарм**

Сообщите своему лечащему врачу или работнику аптеки о том, что вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты, включая глазные капли и безрецептурные препараты.

#### **Закись азота**

Использование закиси азота усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты, приводя к повышению токсичности, как тяжелая, непредсказуемая миелосупрессия и стоматит. Хотя этот эффект можно уменьшить приемом фолината кальция. Одновременного приема закиси азота и метотрексата следует избегать.

#### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

В экспериментах на животных одновременное применение НПВП, включая салициловую кислоту, приводило к удлинению периода выведения метотрексата и увеличению его концентрации в плазме крови, следовательно, к усилению его токсичности. Однако, в клинических исследованиях, когда НПВП и салициловая кислота были назначены пациентам с ревматоидным артритом как сопутствующие лекарственные средства, не наблюдалось увеличения побочных реакций. Лечение ревматоидного артрита такими препаратами можно продолжать при терапии метотрексатом в низкой дозе и тщательном медицинском наблюдении.

Алкоголь, гепатотоксические и гематотоксические средства

Регулярное употребление алкоголя и введение дополнительных гепатотоксических лекарственных препаратов увеличивает вероятность гепатотоксических эффектов метотрексата.

Пациенты, принимающие потенциально гепатотоксические и гематоксические лекарственные средства во время терапии метотрексатом (например, лефлуномид, азатиоприн, сульфафазин и ретиноиды), должны тщательно контролироваться из-за возможной повышенной гепатотоксичности. Во время лечения препаратом Метрексат Ромфарм следует избегать употребления алкоголя.

Комбинированное лечение метотрексатом и ретиноидами, такими как ацитретин или этретинат, увеличивает риск гепатотоксичности.

Введение дополнительных гематотоксических лекарственных препаратов (например, метамизола) увеличивает вероятность серьезных гематотоксических эффектов метотрексата.

Противосудорожные лекарственные средства и 5-фторурацил

Необходимо учитывать фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом, противосудорожными лекарственными средствами (снижение сывороточного уровня метотрексата) и 5-фторурацилом (увеличение периода полувыведения 5-фторурацила).

Связывание лекарственных средств с белками плазмы крови

Салицилаты, фенилбутазон, фенитоин, барбитураты, транквилизаторы, оральные контрацептивы, тетрациклины, производные амидопирина, сульфонамиды и п-аминобензойная кислота вытесняют метотрексат из связи с сывороточным альбумином и, таким образом, увеличивают его биодоступность (косвенное увеличение дозы).

Пробенецид и слабые органические кислоты

Пробенецид и слабые органические кислоты могут уменьшать почечную экскрецию метотрексата и способствовать косвенному увеличению дозы.

Антибиотики

Антибиотики, такие как пенициллин, гликопептиды, сульфонамиды, ципрофлоксацин и цефалотин, в отдельных случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, в связи с чем, возможно повышение концентрации метотрексата в сыворотке крови с одновременной гематологической и желудочно-кишечной токсичностью.

Антибиотики для приема внутрь

Оральные антибиотики, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и неабсорбируемые антибиотики широкого спектра действия, могут снижать абсорбцию метотрексата в кишечнике или препятствовать энтерогепатическому кровообращению вследствие ингибирования кишечной флоры или подавления бактериального обмена.

Лекарственные средства, вызывающие нежелательные реакции со стороны костного мозга

При применении лекарственных средств, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на костный мозг (например, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), необходимо учитывать возможность проявления выраженных гематопозитических расстройств.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

Совместное введение лекарственных средств, которые вызывают дефицит фолата (например, сульфонамиды, триметоприм/сульфаметоксазол), может приводить к

повышенной токсичности метотрексата. Поэтому следует проявлять особую осторожность при наличии существующей недостаточности фолиевой кислоты.

#### Препараты, содержащие фолиевую кислоту или фолиниевую кислоту

Одновременное введение препаратов, содержащих фолиевую кислоту, или витаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту или их производные, может влиять на эффективность метотрексата.

#### Другие противоревматические препараты

При одновременном применении метотрексата с другими противоревматическими препаратами (например, соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин), как правило, не наблюдается повышения токсичности метотрексата.

#### Сульфасалазин

Комбинированное применение метотрексата и сульфасалазина может повысить эффективность метотрексата на фоне угнетения синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином, что может привести к повышенному риску побочных действий.

#### Ингибиторы протонного насоса

Метотрексат вступает во взаимодействие с ингибиторами протонного насоса, такими как омепразол или пантопразол. Сопутствующее применение метотрексата и омепразола приводит к задержке выведения метотрексата почками. В сочетании с пантопразолом сообщалось о единичном случае подавления почечной элиминации метаболита 7-гидроксиметотрексат с проявлением миалгии и тремора.

#### Кофеин- или теофиллинсодержащие напитки

Следует избегать чрезмерного потребления напитков, содержащих кофеин или теофиллин (кофе, кофеинсодержащих безалкогольных напитков, черного чая) во время лечения метотрексатом, поскольку эффективность метотрексата снижается из-за возможного взаимодействия метотрексата и метилксантина аденозиновых рецепторов.

#### Лефлуномид

Совместное использование метотрексата и лефлуномида может увеличить риск развития панцитопении.

#### Меркаптопурин

Метотрексат приводит к увеличению уровня меркаптопуринов в плазме крови, что требует корректировки дозы в случае комбинированного применения.

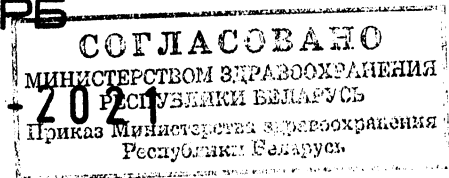
В ортопедической хирургии, где высокая восприимчивость к инфекции, следует с осторожностью применять комбинацию метотрексата с иммуномодулирующими лекарственными препаратами.

#### Колестирамин

Колестирамин может увеличить почечную элиминацию метотрексата, прерывая энтерогепатическую циркуляцию.

#### Другие цитостатические лекарственные средства

При сочетанном применении метотрексата с другими цитостатическими лекарственными средствами возможна задержка клиренса метотрексата.



### Радиотерапия

Радиотерапия во время лечения метотрексатом может увеличить риск развития некроза мягких тканей или костей.

### Вакцины

Из-за его возможного воздействия на иммунную систему, метотрексат может исказить результаты вакцинации и тестирования (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции).

Во время терапии метотрексатом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

### **Препарат Метрексат Ромфарм с пищей и напитками**

Обычные приемы пищи, еда или напитки не влияют на время и способ применения препарата Метрексат Ромфарм.

### **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 или работником аптеки.

### *Женщины детородного возраста / контрацепция у женщин*

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, должны использоваться эффективные методы контрацепции во время лечения метотрексатом и в течение, по меньшей мере, 6 месяцев после его завершения. Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития плода, связанных с применением метотрексата, и наличие беременности должно быть исключено с помощью соответствующих мер, например, теста на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторять по мере необходимости (например, после любого перерыва в использовании контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

Если, беременность наступает во время лечения, следует предоставить информацию относительно риска побочного воздействия лечения на плод.

### *Контрацепция у мужчин*

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. Было показано, что метотрексат является генотоксичным в исследованиях на животных, поэтому риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития плода или выкидыша у женщин при воздействии низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю). В отношении более высоких доз недостаточно данных для оценки рисков пороков развития плода или выкидыша у женщин после воздействия на организм отца.

В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам-женщинам рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения партнера мужского пола и в течение, как минимум, 6 месяцев после прекращения применения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 6 месяцев после прекращения применения метотрексата.

### *Беременность*

Метрексат Ромфарм противопоказан во время беременности.

В исследованиях на животных, было обнаружено, что метотрексат оказывает токсические эффекты на репродуктивную функцию, в особенности в первый триместр беременности.

Было продемонстрировано, что метотрексат оказывает тератогенное действие на плод; сообщались случаи гибели плода и/или врожденные пороки развития. Ограниченное применение у беременных женщин (n=42) привело к увеличению частоты (1:14) мальформаций (краниальных, кардиоваскулярных и конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением, наблюдалось нормальное течение беременности.

#### *Кормление грудью*

Поскольку метотрексат выделяется в грудное молоко и может вызвать токсические реакции у грудных детей, лечение противопоказано во время кормления грудью. Если лечение метотрексатом абсолютно необходимо в период кормления грудью, следует прекратить кормление до начала лечения.

#### *Фертильность*

Учитывая, что метотрексат может быть генотоксическим, всем женщинам, которые планируют беременность, рекомендуется обратиться в генетический центр за консультацией, если, возможно, перед началом терапии, а мужчины должны быть проинформированы относительно возможности сохранения спермы до начала терапии.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.**

Метотрексат Ромфарм оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и механизмами. Во время лечения могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС), такие как усталость и спутанность сознания.

### 3. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача или работника аптеки. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

#### Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7.5 мг метотрексата один раз в неделю подкожно. Для выявления специфических побочных реакций рекомендуется парентеральное введение пробной дозы за одну неделю до терапии. В зависимости от активности заболевания и индивидуальной переносимости пациента, первоначальная доза может постепенно повышаться до 25 мг в неделю. Не следует превышать недельную дозу 25 мг. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут вызывать значительное увеличение токсичности, особенно, подавление функций костного мозга. Ответ на лечение можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического эффекта, дозу следует постепенно снижать до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

Симптомы заболевания могут возобновиться после прекращения лечения.

Лечение ревматоидного артрита метотрексатом занимает длительный период.

#### Полиартрит с тяжелым ювенильным хроническим артритом у детей и подростков до 16 лет с ювенильным идиопатическим полиартритом

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела один раз в неделю. В случаях рефрактерной терапии недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела/один раз в неделю.

При этом, в случае увеличения дозы, частота обследований должна быть увеличена соответственно. Из-за ограниченной доступности данных о внутривенном применении у детей и подростков, препарат вводят подкожно и внутримышечно. Пациенты должны наблюдаться в отделение ревматологии, специализирующееся на лечении детей и подростков.

Безопасность и эффективность Метрексат Ромфарм у детей младше 3 лет не установлены, поэтому применение у данной группы пациентов не рекомендуется.

#### Пациенты с вульгарным псориазом и псориатическим артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю, вводится подкожно, внутримышечно, либо внутривенно. За одну неделю до начала терапии рекомендуется парентеральное введение тест-дозы 2,5-5 мг, для выявления специфических побочных реакций. Доза должна увеличиваться постепенно, по мере необходимости, но не должна, как правило, превышать недельную дозу 25 мг метотрексата. Средняя недельная доза составляет 15-20 мг. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, особенно, с подавлением функций костного мозга. Ответ на лечение можно ожидать примерно через 2-6 недель. Дальнейшее продолжение или прекращение терапии зависит от клинической картины и изменений лабораторных показателей.

После достижения желаемого терапевтического результата дозу следует постепенно снижать до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы. В большинстве случаев не следует превышать недельную дозу в 25 мг.

Продолжительность лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита метотрексатом длительная и устанавливается лечащим врачом.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Метрексат Ромфарм следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, используя следующую схему:

##### Клиренс креатинина (мл/мин)

- более 60 мл/мин – 100% дозы препарата Метрексат Ромфарм
- 30-59 мл/мин – 50% дозы препарата Метрексат Ромфарм
- менее 30 мл/мин – не применять препарат Метрексат Ромфарм

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Метотрексат следует вводить с большой осторожностью, при наличии тяжелого текущего или предыдущего заболевания печени, особенно, если заболевание обусловлено алкоголем.

При значении билирубина 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

##### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов следует рассматривать уменьшение дозы в связи с пониженной функцией печени и почек, также со снижением запасов фолатов, которые возникают с увеличением возраста.

##### *Пациенты с дополнительным объемом распределения (плевральный выпот, асцит)*

Поскольку период полувыведения Метрексат Ромфарм может превышать до 4 раз стандартную длительность у пациентов с дополнительным объемом распределения, может потребоваться снижение дозы или, в некоторых случаях, прекращение применения метотрексата.

Препарат Метрексат Ромфарм содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу и по существу «не содержит натрия».

#### **Метод и путь введения**

Метотрексат должен назначаться только врачами, имеющими опыт применения метотрексата и полностью понимающими риски терапии метотрексатом.

Пациенты должны быть обучены правильной технике инъекций при самостоятельном введении метотрексата. Первая инъекция препарата Метрексат Ромфарм должна быть выполнена при непосредственном врачебном наблюдении.

Перед применением проводят визуальный осмотр препарата. Используется только прозрачный раствор без видимых частиц.

Препарат следует использовать сразу после вскрытия контурной упаковки.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Раствор для инъекций Метрексат Ромфарм может быть назначен для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения.

#### **Инструкция по применению преднаполненного шприца Метрексат Ромфарм (подкожное введение).**

В этом разделе содержится информация о том, как самостоятельно сделать себе инъекцию Метрексата Ромфарм, под кожу (подкожно). Важно не пытаться сделать инъекции самостоятельно, если только ваш врач или медсестра не проинструктировали вас, как это делать. Если вы не уверены в том, как сделать инъекции, или у вас есть вопросы, обратитесь за помощью к своему врачу или медсестре.

#### Как использовать преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм

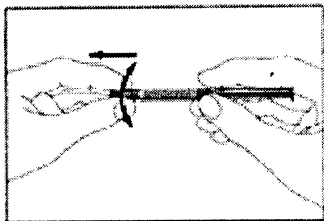
Ваш врач порекомендовал преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм для инъекций в ткани непосредственно под кожей. Это называется подкожной инъекцией. Ваш врач скажет вам, какая дозировка вам нужна.

#### Необходимые материалы

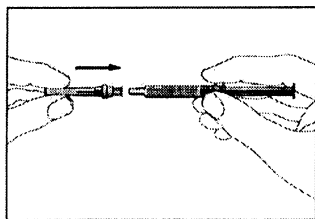
- Для того, чтобы сделать себе инъекцию в ткань под кожей, вам понадобятся:
  - преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм, упакованный в блистер,
  - стерильная игла для подкожного введения,
  - тампон, пропитанный медицинским спиртом или другим дезинфицирующим средством,
  - устойчивый к проколам контейнер (контейнер, предоставляемый больницей или аптекой) чтобы иметь возможность безопасно устранять использованные шприцы и иглы.

#### Что нужно сделать перед инъекцией

- Тщательно вымойте руки.
- Откройте блистер и возьмите преднаполненный шприц.
- Убедитесь, что преднаполненный шприц не поврежден и что препарат представляет собой прозрачную желтую жидкость. В противном случае используйте другой преднаполненный шприц.
- Снимите колпачок с наконечника преднаполненного шприца.



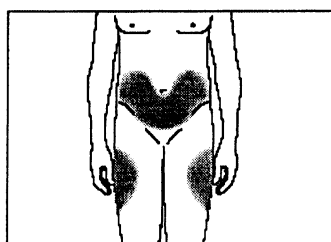
- Откройте упаковку, содержащую стерильную иглу для подкожного введения.
- Аккуратно и плотно накрутите стерильную иглу к преднаполненному шприцу.
- Пока не снимайте внешний колпачок от иглы.



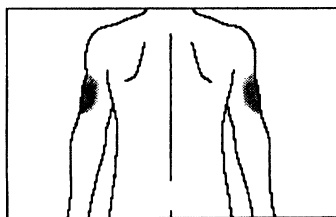
- Не снимайте внешний колпачок от иглы шприца, пока вы не будете готовы сделать инъекцию.
- Найдите удобное, хорошо освещенное место. Положите все необходимое под рукой (преднаполненный шприц Метрексат Ромфарм, тампон пропитанный медицинским спиртом и контейнер, устойчивый к покалываниям).

#### Где следует сделать инъекцию

- Наиболее подходящими местами для выполнения подкожной инъекции являются:
  - живот, за исключением области вокруг пупка;
  - верхняя часть бедер (см. области, окрашенные в серый цвет).



- Если кто-то другой делает вам инъекцию, этот человек может сделать вам инъекцию как в заднюю, так и в боковую часть плеча, чуть ниже плеча (см. Серые области).



- Решите, куда вы сделаете инъекцию перед введением. Меняйте место введения с каждой инъекцией, что позволит снизить риск раздражения в месте введения.
- Не делайте инъекцию на чувствительную, покрытую синяками, покрасневшую кожу, твердую кожу, шрамы или растяжки. Если у пациента диагностирован псориаз,



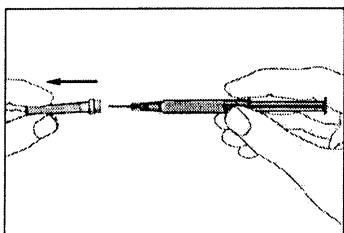
введение инъекции на опухших, утолщенных, покрасневших участках не рекомендуется.

- Проверьте место последней инъекции, спросите у своего врача или медсестры, если кожа покраснела, изменила цвет, опухла, нагноилась или все еще болезненна.

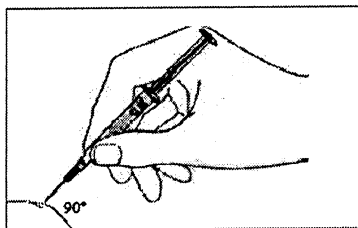
#### Как следует сделать инъекцию

1. Проздезинфицируйте кожу, в месте инъекции, спиртовым тампоном, круговыми движениями по коже. Не прикасайтесь к этой области перед инъекцией. Дайте дезинфицирующему средству высохнуть не менее 60 секунд.
2. Удерживая шприц, осторожно снимите внешний колпачок иглы, не поворачивая его. Потяните колпачок по прямой линии.

**Важно:** не прикасайтесь к игле, прикрепленной к преднаполненному шприцу, и не нажимайте на поршень!



3. Заметить в шприце небольшой пузырек воздуха - это нормально. Не пытайтесь удалить его перед инъекцией, так как в этом случае вы можете потерять определенное количество лекарства.
4. **Как только вы сняли внешний колпачок с иглы, сделайте инъекцию без промедления.**
5. Введение иглы: двумя пальцами зажмите кожу, быстро и полностью введите иглу в складку кожи. Угол между шприцем и кожей должен составлять 90°.



6. **Инъекция:** введите препарат под кожу, осторожно проталкивая поршень до конца шприца. Плотно прижмите кожу в виде складки, пока не закончите инъекцию.
7. После введения препарата осторожно извлеките иглу, удерживая палец на поршне, и дайте коже вернуться в нормальное состояние.
8. Промокните место инъекции ватным тампоном увлажненным дезинфицирующим средством. Не давите, так как это может вызвать раздражение в месте инъекции.
9. Используйте каждый преднаполненный шприц только для одной инъекции. Любой неиспользованный раствор следует выбросить.

#### **Инструкция по обращению с медицинскими отходами**

- Извлеките иглу из-под кожи, направьте ее подальше от себя и других.
- Не надевайте колпачок на использованную иглу.
- Немедленно выбросьте использованный шприц и иглу в герметичный контейнер. Храните этот контейнер в недоступном для детей месте.

9488 - 2021

- Метотрексат не должен попадать на поверхность кожи или слизистые оболочки. В случае загрязнения, пораженный участок следует немедленно промыть большим количеством воды.
- Если вы или кто-либо из окружающих прокололи себя иглой, немедленно обратитесь к врачу и не используйте преднаполненный шприц.

#### Примечание

При переходе от перорального применения препарата к парентеральному введению может потребоваться снижение дозы из-за переменной биодоступности метотрексата после пероральной терапии.

Дополнение лечения фолиевой кислотой или фолиниевой кислотой могут рассматриваться в соответствии с действующими руководящими принципами терапии.

#### **Частота применения с указанием времени приема**

Препарат вводят **один раз в неделю** и следует информировать пациента о **еженедельном однократном** режиме применения.

Рекомендуется назначить определенный день недели как «день для инъекции».

#### **Длительность лечения**

Общая продолжительность лечения определяется врачом.

#### **Если вы применили Метрексат Ромфарм больше, чем следовало**

При случайной передозировке или при подозрении на передозировку следует немедленно обратиться к врачу.

**Симптомы:** лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, подавление деятельности костного мозга, мукозит, стоматит, язвы в ротовой полости, тошнота, рвота, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения. Передозировка диагностируется по концентрации метотрексата в плазме крови.

Есть сведения о случаях смерти в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

**Лечение:** введение специфического антидота кальция фолината для нейтрализации токсического действия метотрексата.

При случайной передозировке в течение первого часа должна быть введена внутривенно или внутримышечно доза кальция фолината, равная или превышающая дозу метотрексата, и дозирование продолжается до тех пор, пока уровень метотрексата в сыворотке не будет ниже  $10^{-7}$  моль/л.

В случае значительной передозировки для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах необходимо провести гидратацию организма и подщелачивание мочи.

Гемодиализ и перитониальный диализ не ускоряют выведение метотрексата. Эффективен прерывистый (периодический) гемодиализ с применением аппарата высокоскоростного диализа.

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартритом с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме, артропатическим псориазом или вульгарным псориазом применение препаратов фолиевой или фолиновой кислот может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, воспаление слизистой оболочки полости рта, выпадение волос и повышение уровня ферментов печени). Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется провести мониторинг уровня



вакулит, легочный фиброз, плевральный выпот, ~~Резьязвление~~ ~~выпот~~, ~~Резьязвление~~ ~~выпот~~ желудочно-кишечного тракта и кровотечение, панкреатит, гепатотоксичность, стеатоз печени, хронический фиброз и цирроз печени, снижение уровня сывороточного альбумина, как тяжелые токсические проявления: герпетические высыпания на коже, синдром Стивенса-Джонсона\*, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лиелла)\*; крапивница, повышенная пигментация кожи, нодулез (подкожные узелки), болезненная эрозия псориатических бляшек, расстройства заживления ран артралгия, миалгия, остеопороз нефропатия, почечная недостаточность, цистит с изъязвлением (возможно при гематурии), нарушения опорожнения мочевого пузыря, дизурия, олигурия, анурия;

- пороки развития плода;
- изъязвление и воспаление влагалища;
- гипертермия.

*Редко*

- сепсис (в том числе со смертельным исходом), мегалобластная анемия, перепады настроения, временные когнитивные расстройства;
- парез, нарушения речи, включая дизартрию и афазию, частично тяжелые нарушения зрения, тромбоз вен сетчатки, гипотония, тромбоэмболические явления (в т.ч. артериальный тромбоз, тромбоз сосудов головного мозга, тромбофлебит, тромбоз глубоких вен) фарингит, остановка дыхания, тромбоэмболия легочной артерииэнтерит, гингивит, мелена;
- острый гепатит;
- акне, петехии, экхимозы, многоформная эритема, эритематозная сыпь, повышенная пигментация ногтей, онихолизис, стрессовый перелом, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, азотемия, аборт, преходящая олигоспермия, преходящие нарушения менструального цикла.

*Очень редко*

- простой герпес, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусные инфекции (включая пневмонию), диссеминированный простой герпес, нокардиоз, пневмоцистная пневмония, апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопролиферативные заболевания  $\alpha$ -Лимфома / лимфопролиферативные заболевания: сообщалось об отдельных случаях лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в некоторых случаях стихали после окончания лечения метотрексатом, гипогаммаглобулинемия мышечная слабость и боль в конечностях, парестезия/гипестезия, дисгевзия (металлический привкус), острый асептический менингит, менингизм (паралич, рвота), синдромы поражения черепно-мозговых нервов, периорбитальный отек, блефарит, эпифора, светобоязнь, временная слепота, потеря зрения;
- перикардит, тампонада сердца, перикардальный выпот;
- хроническая интерстициальная болезнь легких, бронхиальная астма с кашлем и одышкой, патологические изменения легочной функции, гематемез, острый некроз печени, распад печени, печеночная недостаточность, фурункулез, телеангиэктазия, острая паронихия;
- остеонекроз, остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным заболеваниям);
- гематурия, протеинурия;
- гибель плода;
- нарушение процесса оогенеза/сперматогенеза, бесплодие, нарушения менструального цикла, потеря либидо, импотенция, выделения из влагалища, гинекомастия.

Неизвестно

- пневмония, реактивация вируса гепатита В, обострение инфекции гепатита С, рак кожи;
- нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повышение давления спинномозговой жидкости (внутричерепная гипертензия);
- ретинопатия;
- гипоксия, диффузное альвеолярное кровотечение;
- неинфекционный перитонит, токсический мегаколон, перфорация кишечника, глоссит, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами [DRESS], дерматит, отшелушивание кожи / эксфолиативный дерматит, урогенитальная дисфункция, боль в груди, озноб, некроз тканей после инъекции, отек.

### Описание отдельных нежелательных реакций

Частота и тяжесть побочных реакций при применении метотрексата зависит от дозы и частоты применения. Однако, тяжелые побочные эффекты могут возникать и при применении метотрексата в низких дозах, поэтому необходимо, чтобы пациенты, применяющие метотрексат, регулярно и через короткий интервал времени проходили врачебное обследование.

Лимфома/лимфопролиферативные нарушения: сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом и других лимфопролиферативных нарушений, которые в ряде случаев исчезали после отмены лечения метотрексатом.

Метотрексат обладает хорошей местной переносимостью при подкожном введении. Отмечались только легкие местные кожные реакции (например, ощущение жжения в месте введения, эритема, припухлость, изменение цвета, зуд, сильный зуд, боль), которые уменьшались в процессе лечения.

### **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 (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by/>).

Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

## 5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕТРЕКСАТ РОМФАРМ

Хранить в недоступном для детей месте!

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке флакона после «EXP».

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить при температуре не выше 25<sup>0</sup>С, в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать!

Не применяйте препарат, если вы заметили видимые признаки ухудшения.

Не выбрасывайте лекарственные препараты в канализацию.

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

**6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ****Препарат Метрексат Ромфарм содержит:**

*Действующим веществом препарата является:* метотрексат в концентрации 10,00 мг/мл.

*Прочими вспомогательными веществами являются:*

Натрия хлорид

Натрия гидроксид (2 М раствор натрия гидроксида)

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

**Внешний вид препарата Метрексат Ромфарм и содержимое упаковки**

Прозрачный раствор желтого цвета.

По 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл или 3,0 мл раствора для инъекций в преднаполненном шприце из бесцветного стекла типа I. На шприц наклеивают этикетку. По одному преднаполненному шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку. По одной контурной ячейковой упаковке, содержащей преднаполненный шприц с 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,25 мл, 2,5 мл, 2,75 мл или 3,0 мл раствора упаковывают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению и одноразовой гиподермической иглой 27G x 1/2. Каждая стерильная игла закрыта защитным прозрачным пластиковым колпачком и упакована в блистер.

**Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор №1А, г. Отопень, Румыния,

телефон: + 4021 3504640, факс: + 4021 3504641,

электронная почта: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro).

**Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества:**

- К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор №1А, г. Отопень, Румыния,

телефон: + 4021 3504640, факс: + 4021 3504641,

электронная почта: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro).

- СООО «Лекфарм», Республика Беларусь,

223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А,

Тел./факс: (01774)-53801,

электронная почта: [office@lekpharm.by](mailto:office@lekpharm.by).

**Представитель держателя регистрационного удостоверения**

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь, по адресу: 220035, г. Минск, ул. Тимирязева 72, помещение 23, 8 этаж, офис 8002. Тел/факс: (017) 336-50-09,

электронная почта: [rompharm\\_by@mail.ru](mailto:rompharm_by@mail.ru).

**Данный листок-вкладыш пересмотрен**

10.2021