

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат, 10 мг/ мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

1 мл раствора для инъекций содержит 10 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый преднаполненный шприц объемом 0,5 мл содержит 5,0 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 0,75 мл содержит 7,5 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 1,0 мл содержит 10 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 1,25 мл содержит 12,5 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 1,5 мл содержит 15 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 1,75 мл содержит 17,5 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 2,0 мл содержит 20 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 2,25 мл содержит 22,5 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 2,5 мл содержит 25 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон/преднаполненный шприц объемом 2,75 мл содержит 27,5 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон объемом 3,0 мл содержит 30 мг метотрексата (в виде динатрия).

Каждый флакон объемом 5,0 мл содержит 50 мг метотрексата (в виде динатрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- ревматоидный артрит у взрослых пациентов;
- полиартрит у пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с тяжелым ювенильным хроническим артритом в активной форме, не дающих адекватного ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- тяжелые генерализованные формы псориаза и псориатического артрита у взрослых пациентов, не отвечающих на обычную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт применения метотрексата и знакомым со свойствами препарата и особенностями его действия.

Режим дозирования

Взрослые пациенты с ревматоидным артритом

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно, внутривенно или подкожно. В зависимости от выраженности заболевания и переносимости препарата пациентом доза метотрексата может быть постепенно увеличена (по 2,5 мг в неделю). Максимальная доза при лечении ревматоидного артрита, как правило, не должна превышать 25 мг в неделю. Повышение дозы метотрексата до величин более 20 мг в неделю сопровождается существенным увеличением токсичности, в первую очередь – подавлением функции костного мозга. Ответ на лечение обычно наступает через 4–8 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа следует начинать постепенное снижение дозы до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

Дети от 3 до 16 лет с полиартритной формой тяжелого ювенильного хронического артрита

Рекомендуемая доза метотрексата составляет 10–15 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю. В случае недостаточной эффективности лечения доза может быть увеличена вплоть до 20 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю.

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом должны наблюдаться ревматологом – специалистом по лечению детей и подростков.

Взрослые пациенты с псориазом и псориатическим артритом

За неделю до начала лечения рекомендуется ввести парентерально тест-дозу 5–10 мг метотрексата для выявления реакций непереносимости.

Рекомендуемая начальная доза – 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю внутримышечно,

внутривенно или подкожно. Дозу следует постепенно увеличить, при этом максимальная доза не должна превышать 25 мг метотрексата в неделю. Применение доз свыше 20 мг в неделю может сопровождаться значительным увеличением токсичности, в первую очередь – подавлением функции костного мозга.

Ответ на лечение обычно наступает через 2–6 недель после начала применения препарата. После достижения желаемого ответа доза должна быть постепенно снижена до наиболее низкой эффективной поддерживающей дозы.

В исключительных случаях, когда это клинически оправдано, могут применяться дозы свыше 25 мг, однако при всех случаях не более 30 мг в неделю ввиду резкого увеличения токсичности.

Длительность терапии

Продолжительность лечения метотрексатом в каждом конкретном случае определяет врач; общая длительность использования препарата может превышать 10 лет.

Примечания

При переходе от применения метотрексата внутрь к парентеральному способу введения может быть целесообразно снижение дозы из-за различия биодоступности препарата при применении внутрь и парентерально.

При проведении терапии метотрексатом следует рассмотреть вопрос одновременного назначения препаратов фолиевой кислоты в соответствии с существующими стандартами лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Препарат следует применять с осторожностью, должна быть оценена необходимость коррекции дозы в сторону понижения из-за возрастного снижения функции печени и почек, а также снижения запаса фолатов в организме.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Метотрексат должен применяться с осторожностью. Дозу в зависимости от значения клиренса креатинина следует скорректировать в соответствии с нижеследующей таблицей:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза метотрексата (% от обычной дозы)
> 60	100%
30-59	50%
< 30	Применение препарата Метотрексат противопоказано

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с выраженными заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе, особенно вызванными приемом алкоголя, препарат Метотрексат, в случае целесообразности его применения, следует применять с большой осторожностью. При концентрации билирубина > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) метотрексат противопоказан.

Пациенты с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита)

У пациентов данной группы возможно увеличение времени полувыведения метотрексата до четырехкратных значений от нормальных показателей, вследствие чего может потребоваться снижение дозы препарата, а в некоторых случаях - отмена лечения метотрексатом (см. также разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 3 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Метотрексат применяют подкожно, внутримышечно или внутривенно (у детей до 18 лет только подкожно или внутримышечно).

Входящая в состав упаковки игла для инъекций предназначена только для подкожного введения препарата Метотрексат!

Для введения препарата внутримышечно и внутривенно необходимо использовать подходящие для этих способов введения иглы.

Препарат Метотрексат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. Препарат предназначен только для однократного введения.

Препарат Метотрексат применяют один раз в неделю. Пациент должен быть ясно проинформирован о том, что препарат следует вводить только один раз в неделю. Рекомендуются назначить для введения конкретный день недели.

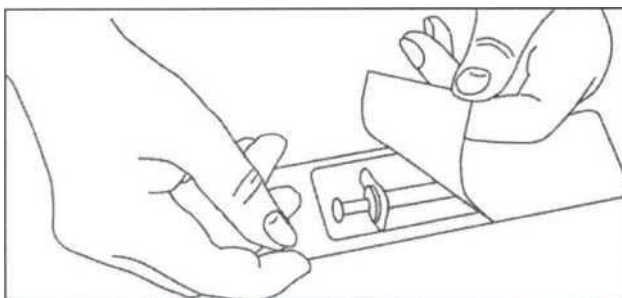
У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов необходимо особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях, при необходимости, прервать лечение.

Методика введения препарата

При применении препарата Метотрексат необходимо выполнять стандартные требования по гигиене и асептике. Перед применением препарата необходимо тщательно вымыть руки.

Шприц с препаратом

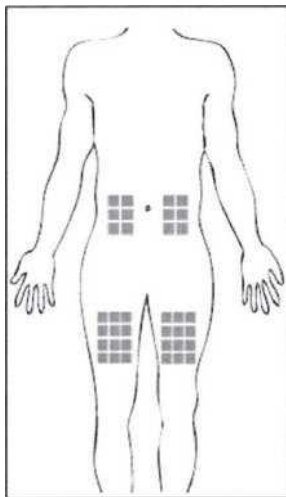
1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую блистер с наполненным шприцом с препаратом.
2. В случае использования шприца без иглы фиксированной, откройте блистер, держа шприц с препаратом, удерживая пластиковую часть блистера одной рукой и отделяя бумажное покрытие другой рукой.



Перед применением необходимо осмотреть раствор препарата в шприце на предмет отсутствия в нем посторонних частиц. Препарат, содержащий посторонние частицы, применять нельзя!

Положите шприц с препаратом на чистую поверхность.

3. Выберите место для инъекции:

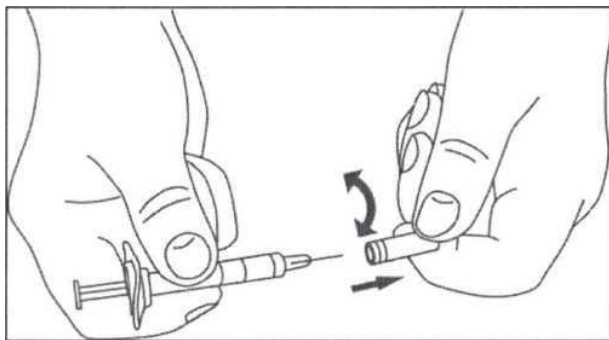


- на животе, на расстоянии не менее 5 см вокруг пупка и не выше уровня нижнего ребра,
- или на бедре, на ширину ладони ниже паховой складки и выше колена.

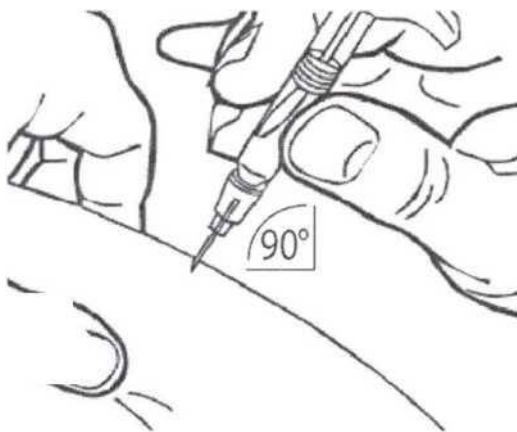
Не следует вводить препарат в место, где имеется болезненность, уплотнение, покраснение, нарушение кожного покрова или гематома.

4. Обработайте место инъекции специальной дезинфицирующей салфеткой или тампоном, смоченным 70 % раствором этанола. Подождите 30 секунд перед проведением инъекции.

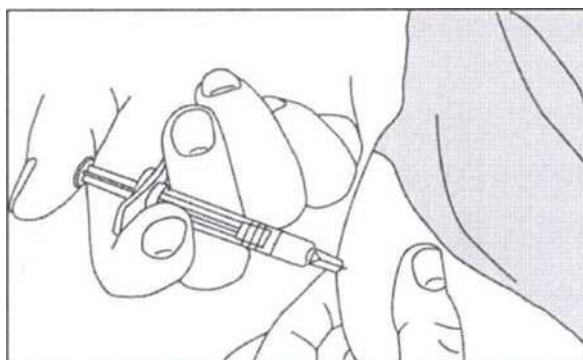
5. Снимите защитный колпачок с иглы, ~~стягивая и одновременно поворачивая~~ его. Не дотрагивайтесь до стерильной иглы.



6. Сформируйте складку кожи большим и указательным пальцем. Полностью введите иглу под кожу под углом в 90° . Введение препарата необходимо проводить в положении сидя или лежа, но не стоя.



7. Введите весь объем препарата из шприца медленно и равномерно, сохраняя складку кожи между пальцами. Когда весь препарат будет введен, извлеките иглу под тем же углом, что и при введении.



8. Приложите к месту инъекции стерильную марлевую повязку или стерильный тампон.

Не трите при этом место инъекции, так как это может вызвать раздражение. Если это необходимо, наложите лейкопластырь.

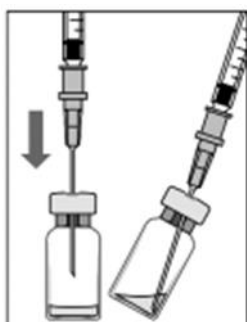
9. Поместите использованный шприц и снятый ранее защитный колпачок в

контейнер для отходов, сделанный из пластика или стекла, с крышкой.

Утилизируйте использованные материалы, следя за тем, чтобы исключить случайный контакт с ними детей и других лиц.

Флакон с препаратом

1. Убедитесь, что Вы выбрали нужную дозировку. Проверьте срок годности препарата, указанный на упаковке. Вскройте упаковку, содержащую флакон с препаратом.
2. Перед вскрытием флакона с препаратом поверхность резиновой пробки следует продезинфицировать.
3. В асептических условиях соединяют шприц с иглой. Иглу вводят во флакон через центральную часть резиновой пробки (конец иглы должен достигнуть дна флакона).
4. Все содержимое флакона набирают в шприц, удерживая флакон в вертикальном положении и слегка наклоняя его (для полного извлечения раствора).



5. После извлечения препарата из флакона поршень шприца следует отодвинуть назад для полного перехода раствора из иглы в шприц.
6. Затем иглу отсоединяют от шприца и оставляют во флаконе. После извлечения раствора из флакона иглу утилизируют надлежащим образом.
7. В асептических условиях шприц плотно соединяют с иглой для инъекции.
8. Аккуратно снимают колпачок с иглы для инъекций (игла должна остаться присоединенной к шприцу).
9. Далее выполните действия пунктов 3–9 методики введения препарата преднаполненным шприцем.

Информацию по работе с цитотоксическими препаратами см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к метотрексату и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- выраженное нарушение функции печени (концентрация билирубина > 5 мг/дл ($85,5$ мкмоль/л), см. раздел 4.2.);

- алкоголизм;
- выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, см. раздел 4.2.);
- нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;
- тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекция;
- выраженный иммунодефицит;
- язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
- беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6.);
- одновременная вакцинация живыми вакцинами.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты должны быть четко проинформированы о том, что препарат следует применять не ежедневно, а один раз в неделю. Рекомендуется зафиксировать определенный день недели для еженедельного введения препарата.

Метотрексат цитотоксичен, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность (см. раздел 6.6.).

За пациентами, проходящими терапию препаратом Метотрексат, следует осуществлять надлежащее наблюдение с тем, чтобы признаки возможного токсического воздействия и побочных реакций выявлялись и оценивались без промедления.

Препарат Метотрексат должен назначаться только врачом-специалистом, имеющим достаточные знания и опыт проведения антиметаболической терапии.

Ввиду возможного развития тяжелых, или даже летальных побочных реакций, пациенты должны быть полностью информированы врачом о возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

Перед началом или возобновлением лечения метотрексатом должен быть выполнен развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением активности ферментов печени, концентрации билирубина, сывороточного альбумина; рентгенологическое обследование грудной клетки, исследование функции почек. При необходимости – диагностические мероприятия для оценки активности туберкулезной инфекции и вирусного гепатита.

Во время лечения (не реже раза в месяц в первые шесть месяцев лечения, далее – не

реже одного раза в три месяца) необходимо проводить описываемые ниже исследования.

В случае увеличения дозы метотрексата частота обследований должна быть увеличена!

1. Обследование ротовой полости и глотки

Обследование слизистой полости рта и глотки для оценки состояния слизистой (выявления стоматита, фарингита).

2. Анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов

Развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая определение числа тромбоцитов. Подавление гемопоэза, вызванное метотрексатом, может происходить внезапно, в том числе при применении препарата в малых дозах. В любом случае значительного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов необходимо немедленно прервать лечение метотрексатом и провести адекватную поддерживающую терапию. Пациентам должно быть рекомендовано сообщать о любых признаках и симптомах возможных инфекций. Пациенты, одновременно применяющие препараты, угнетающие кроветворение (например, лефлуномид), должны тщательно наблюдаться с контролем показателей (форменных элементов) крови, включая число тромбоцитов.

3. Исследование функции печени

Особое внимание должно быть уделено выявлению возможного токсического влияния на печень. Лечение не должно начинаться, или должно быть прервано при обнаружении в ходе проведения соответствующих обследований, или биопсии печени, нарушений функции печени, присутствовавших до начала лечения или развившихся в процессе лечения. Обычно нарушения, развившиеся в процессе лечения, приходят в норму в течение двух недель после прерывания терапии метотрексатом, после чего, по усмотрению лечащего врача, лечение может быть возобновлено.

При применении метотрексата по ревматологическим показаниям не существует очевидной необходимости проведения биопсии печени для контроля гепатотоксичности.

Целесообразность проведения биопсии печени у пациентов с псориазом связана с решением вопроса об эффективности рутинных химических анализов показателей печени или исследования пропептида коллагена III типа для выявления и оценки гепатотоксичности.

Соответствующая оценка должна проводиться индивидуально для каждого случая с дифференциацией пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них факторов

риска, таких как избыточное употребление алкоголя в анамнезе, устойчивое повышение активности ферментов печени, заболевания печени в анамнезе, наследственная предрасположенность к заболеваниям печени, сахарный диабет, ожирение, применение в анамнезе гепатотоксичных препаратов или химических веществ, длительное предшествующее применение метотрексата, либо применение метотрексата в кумулятивной дозе 1,5 г и более.

Контроль «печеночных» ферментов в сыворотке крови: у 13–20 % пациентов сообщалось о транзиторном 2–3-кратном превышении нормальных значений трансаминаз. В случае устойчивого повышения активности «печеночных» ферментов должен быть рассмотрен вопрос снижения дозы или прекращения лечения.

Ввиду возможного токсического воздействия препарата на печень пациентам во время лечения метотрексатом, за исключением случаев очевидной необходимости, следует воздерживаться от одновременного применения других гепатотоксичных препаратов; также следует избегать или, по крайней мере, существенно сократить употребление алкоголя (см. также раздел 4.5.).

У пациентов, применяющих другие гепатотоксичные препараты или препараты, проявляющие гематологическую токсичность (например, лефлуномид), следует тщательно контролировать активность «печеночных» ферментов и показатели общего анализа крови с определением количества тромбоцитов.

4. Контроль функции почек

Необходимо осуществлять контроль функции почек путем проведения функциональных тестов и анализа мочи (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Так как метотрексат выводится в основном почками, в случае почечной недостаточности следует ожидать повышения концентрации метотрексата в плазме, что способно привести к проявлению серьезных нежелательных побочных эффектов.

В случаях возможного снижения функции почек (например, у пожилых пациентов) контрольные обследования следует проводить чаще. Также это относится к случаям одновременного назначения препаратов, влияющих на выведение метотрексата, препаратов, способных привести к поражению почек (например, НПВП), а также препаратов, способных влиять на систему кроветворения. Дегидратация также может усиливать токсичность метотрексата.

5. Обследование дыхательной системы

Особое внимание необходимо обращать на симптомы ухудшения функции легких, в случае необходимости должны быть проведены соответствующие тесты. Симптомы поражения органов дыхания, особенно сухой непродуктивный кашель,

неспецифический пневмонит, возникающие во время терапии метотрексатом, могут свидетельствовать о потенциально опасном заболевании и требуют прерывания лечения и немедленного тщательного обследования для постановки диагноза. Возможно развитие острого или хронического интерстициального пневмонита, часто сопровождаемого эозинофилией; сообщалось о связанных с ним летальных случаях. Клинические симптомы вызванного применением метотрексата поражения легких разнообразны, однако типичными признаками являются лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, гипоксемия. Необходимо проведение рентгеновского обследования грудной клетки для исключения наличия инфильтратов или инфекции. В случае заболевания легких необходимы немедленная постановка диагноза и отмена лечения метотрексатом.

Риск развития заболеваний органов дыхания, вызванных применением метотрексата, не зависит от применяемых доз препарата.

Сообщалось о развитии у пациентов, проходивших лечение метотрексатом по ревматологическим и связанным с ними показаниям, легочного альвеолярного кровотечения. Это осложнение может быть также связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо проведение срочного обследования для подтверждения диагноза.

6. Вакцинация

Метотрексат влияет на иммунную систему и, вследствие этого, может ухудшать реакцию на вакцинацию и воздействовать на результаты иммунологических тестов. Особенная осторожность требуется в случаях применения препарата у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями вне периодов обострения (такими как *Herpes zoster*, туберкулез, гепатит В или С) из-за возможности обострения заболевания. Необходим отказ от иммунизации живыми вакцинами.

Другие меры предосторожности

При развитии диареи и язвенного стоматита (которые могут быть результатом токсического воздействия метотрексата) терапию метотрексатом необходимо прервать, так как в таких случаях возможны развитие геморрагического энтерита и смерть в результате перфорации кишечника.

У пациентов, применяющих низкие дозы метотрексата, могут возникать злокачественные лимфомы; в этих случаях лечение должно быть прекращено. При отсутствии признаков спонтанной регрессии лимфомы необходимо проведение цитотоксической терапии.

Сообщалось о редких случаях развития острой мегалобластной панцитопении при совместном применении с метотрексатом антагонистов фолиевой кислоты (таких, как триметоприм/сульфаметоксазол).

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития дерматита и ожогов кожных покровов под действием солнечного облучения и УФ-облучения. У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания в результате УФ-облучения во время лечения метотрексатом (реакция фотосенсибилизации).

У пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие асцита, плеврального выпота) скорость выведения метотрексата из организма снижена. У таких пациентов необходимо особенно тщательно проводить контроль токсичности, снизить дозу препарата, а в некоторых случаях отменить лечение. Перед началом терапии метотрексатом следует дренировать выпот из плевральной полости или асцит.

Витаминные препараты и другие препараты, содержащие фолиевую кислоту, фолиниевую кислоту или их производные, могут снижать эффективность метотрексата. У пациентов с псориазом метотрексат должен применяться только в случаях тяжелых, упорных, инвалидизирующих форм заболевания, плохо поддающихся лечению с применением других схем терапии, и только после подтверждения диагноза биопсией и/или после консультации дерматолога.

Сообщалось о развитии энцефалопатии/лейкоэнцефалопатии у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших терапию метотрексатом; нельзя исключить возможность развития данных явлений у пациентов, проходящих лечение метотрексатом по неонкологическим показаниям.

Дети

Применение препарата Метотрексат у детей до 3 лет не рекомендовано из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов этой группы.

Применение у детей до 18 лет только подкожно или внутримышечно.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 мл раствора, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оксид азота

Усиливает действие метотрексата в отношении фолатов, вызывая повышение токсичности, что может проявляться тяжелой непредсказуемой миелосупрессией и

стоматитом. Этот эффект может быть нивелирован назначением препаратов фолиниевой кислоты (например, кальция фолината); тем не менее, совместного применения оксида азота с метотрексатом следует избегать.

Алкоголь, гепатотоксичные и гематотоксичные лекарственные препараты

Регулярное употребление алкоголя и сочетанное применение с метотрексатом гепатотоксичных препаратов увеличивают риск проявления гепатотоксичности метотрексата (см. раздел 4.4.). За пациентами, применяющими совместно с метотрексатом другие гепатотоксичные препараты (например, лефлуномид), необходимо осуществлять тщательное медицинское наблюдение. Это также касается случаев одновременного назначения препаратов, угнетающих кроветворение (таких как лефлуномид, азатиоприн, ретиноиды, сульфасалазин), что повышает риск развития гематологической токсичности метотрексата. При комбинированном применении лефлуномида и метотрексата возрастает риск панцитопении и гепатотоксичности.

Ретиноиды

При комбинированной терапии метотрексатом и ретиноидами (такими как ацитретин, этретинат) увеличивается риск гепатотоксичности.

Антибактериальные препараты

Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды, сульфаниламиды, ципрофлоксацин, цефалотин в отдельных случаях могут снижать выведение метотрексата почками, что приводит к увеличению его концентрации в плазме и, таким образом, к риску проявления гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Антибиотики, применяемые внутрь

При применении внутрь такие антибиотики как тетрациклины, хлорамфеникол, невсасывающиеся антибиотики широкого спектра действия могут влиять на энтерогепатическую циркуляцию метотрексата за счет угнетения кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

Лекарственные препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы

Метотрексат связывается с белками плазмы, причем связанный метотрексат может замещаться другими препаратами, хорошо связывающимися с белками (такими как салицилаты, гипогликемические препараты, диуретики, сульфаниламиды, дифенилгидантоины (фенитоин, дифенин), тетрациклины, хлорамфеникол, аминокислота, противовоспалительные препараты. Одновременное применение метотрексата с такими препаратами может привести к усилению токсичности метотрексата.

Пробенецид, слабые органические кислоты, препараты пиразолонового ряда и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Пробенецид, слабые органические кислоты (такие как петлевые диуретики) и препараты пиразолонового ряда (фенилбутазон) могут снижать выведение метотрексата и, соответственно, увеличивать его концентрацию в плазме, что может приводить к увеличению гематологической токсичности. В исследовании у животных НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, вызывали снижение канальцевой секреции метотрексата и тем самым повышали его токсичность вследствие увеличения концентрации метотрексата. Поэтому НПВП и низкие дозы метотрексата следует принимать одновременно только с осторожностью. При наличии факторов риска, например, пограничной степени функции почек, не рекомендуется совместное применение НПВП и метотрексата.

Лекарственные средства, воздействующие на костный мозг

В случае применения препаратов, способных воздействовать на костный мозг (в т.ч. как побочное действие) (например, сульфаниламиды, триметоприм, сульфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) необходимо учитывать возможность выраженного угнетения кроветворения.

Препараты, способные вызывать дефицит фолатов

Одновременное назначение таких препаратов (например, сульфаниламидов, триметоприма, сульфаметоксазола) может приводить к увеличению токсичности метотрексата. Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при дефиците фолиевой кислоты.

Лекарственные препараты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоты

Витаминные препараты и другие препараты, содержащие фолиевую кислоту, фолиниевую кислоту или их производные, могут снижать эффективность метотрексата.

Противоревматические лекарственные препараты

Как правило, при одновременном применении метотрексата с другими противоревматическими препаратами (такими, как препараты золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) усиление токсического действия метотрексата не наблюдается.

Сульфасалазин

Комбинация метотрексата с сульфасалазином может повышать эффективность метотрексата и, как результат, усиливать побочные эффекты вследствие подавления синтеза фолиевой кислоты сульфасалазином. Однако, такие побочные эффекты наблюдались лишь в отдельных редких случаях в ходе нескольких исследований.

Меркаптопурин

Метотрексат повышает концентрацию меркаптопурина в плазме, поэтому при одновременном применении метотрексата и меркаптопурина может потребоваться коррекция дозы последнего.

Ингибиторы протонного насоса

При одновременном применении ингибиторов протонного насоса (таких как омепразол, пантопразол) может изменяться выведение метотрексата. Одновременное применение метотрексата и омепразола приводило к замедлению выведения метотрексата.

Сообщалось об одном случае снижения выведения метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата при одновременном применении метотрексата и пантопразола, что сопровождалось миалгией и тремором.

Теofilлин

Метотрексат способен снижать клиренс теофиллина. При совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови.

Кофеин- и теофиллинсодержащие напитки

Во время лечения метотрексатом следует избегать употребления в больших количествах напитков, содержащих кофеин и теофиллин (в т.ч. кофе, черный чай, содержащие кофеин безалкогольные напитки).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Метотрексат способен вызывать ухудшение фертильной функции вследствие воздействия на сперматогенез и овогенез. Сообщалось о вызванных применением метотрексата олигоспермии, менструальной дисфункции и аменорее во время и в течение короткого периода после прекращения терапии. В большинстве случаев данные эффекты обратимы после отмены терапии.

Тератогенность, влияние на репродуктивную функцию

Метотрексат эмбриотоксичен и может вызывать аборт и дефекты плода у людей. Поэтому пациенты женского репродуктивного возраста должны быть надлежащим образом проинформированы о риске возможного влияния терапии метотрексатом на детородную функцию, потери беременности и пороков развития плода. Перед назначением препарата женщинам необходимо убедиться в отсутствии беременности. Пациенты репродуктивного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев

после его окончания.

Беременность

Препарат Метотрексат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью (см. раздел 4.3.).

В случае, если женщина забеременела во время терапии метотрексатом или в течение 6 месяцев после его окончания, необходимо проведение медицинской консультации с оценкой риска возможного негативного воздействия лечения на плод, для подтверждения нормального развития плода должно быть проведено ультразвуковое исследование.

В исследованиях на животных метотрексат проявил репродуктивную токсичность, особенно в первом триместре беременности.

При применении у людей метотрексат проявил тератогенные свойства; сообщалось о вызванных метотрексатом смерти плода, спонтанном прерывании беременности, врожденных пороках развития (в т.ч. черепно-лицевых, кардиоваскулярных, центральной нервной системы, конечностей). В случаях прерывания терапии метотрексатом перед оплодотворением наблюдалось нормальное течение беременности.

Предохранение от беременности

Пациенты детородного возраста обоих полов должны применять надежные меры контрацепции во время лечения препаратом Метотрексат и в течение по меньшей мере 6 месяцев после его окончания.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы лечащим врачом о риске пороков развития плода, связанных с лечением метотрексатом. Перед началом терапии у женщин детородного возраста должен быть проведен надежный тест на беременность для исключения возможности проведения лечения у беременных. Данный тест необходимо проводить в случае необходимости в течение всего периода лечения метотрексатом (после каждого незащищенного контакта).

Женщины детородного возраста должны быть проконсультированы относительно предохранения и планирования беременности. Поскольку метотрексат может проявлять генотоксическое действие, мужчинам следует воздерживаться от донорства спермы во время терапии и в течение 6 месяцев после ее окончания.

Лактация

Метотрексат выделяется с грудным молоком. Ввиду риска серьезных неблагоприятных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, препарат Метотрексат противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.), поэтому следует

прекратить грудное вскармливание перед началом лечения метотрексатом и воздерживаться от него в течение всего курса лечения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Метотрексат способен оказывать влияние на центральную нервную систему (вызывая такие симптомы как ощущение усталости, сонливость, головокружение) и, таким образом, отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. При возникновении вышеперечисленных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота и степень тяжести нежелательных реакций зависят от дозы и частоты применения метотрексата. Однако, поскольку тяжелые нежелательные реакции могут возникать даже при применении метотрексата в низких дозах, необходимо регулярно с короткими интервалами проводить врачебное обследование пациентов.

Наиболее серьезными побочными реакциями при применении метотрексата являются подавление функции костного мозга, легочная токсичность, гепатотоксичность, почечная токсичность, нейротоксичность, тромбоэмболические осложнения, анафилактический шок и злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Наиболее часто (градация *очень часто*) наблюдаемыми побочными эффектами при применении метотрексата являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как стоматит, диспепсия, боль в животе, тошнота, потеря аппетита и изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина).

Другими побочными эффектами, встречающимися при применении метотрексата (градация *часто*), являются лейкопения, анемия, тромбоцитопения, головная боль, чувство усталости, сонливость, пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией, язвы в полости рта, диарея, экзантема, эритема и кожный зуд.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии со следующей градацией по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	нечасто	Фарингит
	редко	Развитие инфекций (включая реактивацию хронических инфекций, находящихся в неактивной фазе), сепсис, конъюнктивит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	очень редко	Сообщалось об отдельных случаях развития лимфом, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения терапии метотрексатом
<i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i>	часто	Лейкопения, анемия, тромбоцитопения
	нечасто	Панцитопения
	очень редко	Агранулоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, лимфопролиферативные заболевания (отдельные случаи развития лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний, которые в ряде случаев регрессировали после прекращения лечения метотрексатом)
	частота неизвестна	Эозинофилия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	редко	Аллергические реакции, анафилактический шок, гипогаммаглобулинемия
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	нечасто	Прогрессирование сахарного диабета
<i>Психические нарушения</i>	нечасто	Депрессия, спутанность сознания
	редко	Изменения настроения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	часто	Головная боль, чувство усталости, сонливость
	нечасто	Головокружение
	очень редко	Боль, мышечная слабость или парестезия конечностей, нарушение вкусовых ощущений (металлический вкус), судороги, менингизм, острый асептический менингит, паралич
	частота неизвестна	Энцефалопатия/ лейкоэнцефалопатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	редко	Нарушения зрения
	очень редко	Ухудшение зрения, ретинопатия
<i>Нарушения со</i>	редко	Перикардит, перикардальный выпот,

стороны сердца		перикардальная тампонада
Нарушения со стороны сосудов	редко	Снижение артериального давления, тромбоэмболические осложнения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	Пневмония, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией (симптомы интерстициального пневмонита – сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка)
	редко	Фиброз легких, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> , дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, плевральный выпот
	частота неизвестна	Носовое кровотечение, легочное альвеолярное кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	Стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита, боль в абдоминальной области
	часто	Язвы в полости рта, диарея
	нечасто	Язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, кровотечение желудочно-кишечного тракта, энтерит, рвота, панкреатит
	редко	Гингивит
	очень редко	Гематемезис, выраженное кровотечение, токсический мегаколон
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень часто	Изменение результатов функциональных тестов печени (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина)
	нечасто	Цирроз, фиброз и жировое перерождение печени, снижение концентрации сывороточного альбумина
	редко	Острый гепатит
	очень редко	Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Экзантема, эритема, кожный зуд
	нечасто	Фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узлов, кожные язвы, <i>Herpes zoster</i> , васкулит, герпетиформные высыпания на коже, крапивница
	редко	Повышенная пигментация, акне, петехии, экхимоз, аллергический васкулит
	очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроз (синдром Лайелла), увеличение пигментации ногтей, острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазия
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	Артралгия, миалгия, остеопороз
	редко	Стрессовый перелом
	частота неизвестна	Остеонекроз челюсти (следствие лимфопролиферативных заболеваний)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	Воспаление и изъязвление мочевого пузыря, нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания
	редко	Почечная недостаточность, олигурия, анурия

		нарушения электролитного баланса
	частота неизвестна	Протеинурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	нечасто	Вагинит и изъязвление влагалища
	очень редко	Утрата полового влечения, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушение менструального цикла, вагинальные выделения
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	редко	Лихорадка, ухудшение заживления ран
	очень редко	Нарушения в месте введения при внутримышечном и подкожном применении: повреждения кожных покровов и окружающих тканей (стерильный абсцесс, липодистрофия)
	частота неизвестна	Астения

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возникающие при внутримышечном и подкожном введении метотрексата

При внутримышечном введении метотрексата возможно проявление местных реакций: чувство жжения, формирование стерильного абсцесса, разрушение жировой клетчатки в месте введения. При подкожном введении метотрексат отличается хорошей местной переносимостью: обычно при этом способе введения наблюдались только умеренные местные кожные реакции (такие как чувство жжения, эритема, отек, изменения цвета, зуд, сильный зуд, боль), выраженность которых уменьшалась в процессе проведения терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщить о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата Метотрексат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее часто наблюдаются симптомы, связанные с угнетением системы кроветворения.

Лечение

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

При случайной передозировке не позже, чем через час после введения метотрексата вводят кальция фолинат (в/в или в/м) в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата. Введение кальция фолината продолжают до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови ниже уровня 10^{-7} ммоль/л.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоопухолевое, цитотоксическое средство группы антиметаболитов – аналогов фолиевой кислоты, обладающее иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз (в фазу синтеза). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек, эмбриональные клетки. Когда клеточная пролиферация злокачественных тканей больше, чем в большинстве нормальных тканей, метотрексат может привести к нарушению роста злокачественных образований без необратимого ущерба для нормальной ткани.

Механизм действия при ревматоидном артрите связан с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием препарата и обусловлен индукцией апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов), ингибированием синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин

(ИЛ)-1, фактор некроза опухоли альфа), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и подавлением активности металлопротеиназ.

У пациентов с ревматоидным артритом применение метотрексата снижает симптомы воспаления (боль, припухлость, скованность), однако имеется ограниченное количество исследований при длительном применении метотрексата (в отношении способности поддерживать ремиссию при ревматоидном артрите).

При псориазе увеличивается темп роста кератиноцитов в псориатических бляшках по сравнению с нормальной пролиферацией кожных клеток. Это различие в пролиферации клеток является основой для использования метотрексата для лечения псориаза.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Биодоступность при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении имеет близкие значения и составляет почти 100 %.

Около 50 % метотрексата связывается с белками плазмы.

После распределения в тканях высокие концентрации метотрексата в форме полиглутаматов обнаруживаются в печени, почках и особенно в селезенке, в которых метотрексат может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев.

При применении в малых дозах проникает в спинномозговую жидкость в минимальном количестве.

Биотрансформация

Период полувыведения составляет в среднем 6–7 ч и характеризуется высокой вариабельностью (3–17 ч). Время полувыведения у пациентов с дополнительным объемом распределения (наличие плеврального выпота, асцита) может увеличиваться до величин, в 4 раза превышающих средние значения.

Около 10 % введенной дозы метаболизируется в печени, основной метаболит – 7-гидроксиметотрексат, также обладающий фармакологической активностью.

Элиминация

Выводится преимущественно в неизменном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Около 5–20 % метотрексата и 1–5 % 7-гидроксиметотрексата выводится с желчью (с последующей значительной реабсорбцией в кишечнике).

Выведение препарата у больных с нарушением функции почек значительно замедлено.

Нет данных о замедлении выведения метотрексата при недостаточной функции печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Препарат следует использовать сразу после открытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

1. По 0,5 мл, 0,75 мл, 1,0 мл, 1,25 мл, 1,5 мл, 1,75 мл, 2,0 мл, 2,25 мл, 2,5 мл или 2,75 мл препарата в стеклянный шприц I типа (EP/USP), оснащенный пластиковым поршнем и резиновым уплотнителем, без иглы, с luer lock адаптером и колпачком, или с фиксированной иглой, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней резиновой и внешней твердой пластиковых частей. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

2. 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, 3,0 мл или 5,0 мл препарата помещают в стеклянные флаконы типа I, герметично укупоренные резиновой пробкой и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

Преднаполненный шприц

По 1 преднаполненному шприцу без иглы помещают в немаркированную контурную пластиковую ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, запаянную ламинированной бумагой или фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке с равным количеством блистеров с иглой инъекционной, закрытой пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку для потребительской тары подгрупп

хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

Преднаполненный шприц с фиксированной иглой

По 1 преднаполненному шприцу с фиксированной иглой помещают в немаркированную контурную пластиковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной пластиковой упаковке с преднаполненным шприцем с фиксированной иглой и листком-вкладышем помещают в картонную пачку для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

Флакон

По 1 флакону с препаратом и вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые меры предосторожности

Преднаполненный шприц с препаратом Метотрексат предназначен для однократного использования. Необходимо визуально проверить раствор для инъекций перед использованием. Следует использовать только прозрачный раствор, практически без частиц.

Следует избегать любой контакт метотрексата с кожей или со слизистыми оболочками! В случае контаминации, пораженный участок необходимо промыть большим количеством воды.

Остатки препарата, все инструменты и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузии препарата Метотрексат, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Телефон: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Adalan»

0022, Республика Армения, г. Ереван, 2-ой микрорайон Аван-Ариндж, дом 2/9

Моб. тел. (24 часа): +374-91-402717

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метотрексат доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.