

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОДЖЕКТ®

(МЕТОЈЕСТ®)

Склад:

діюча речовина: methotrexate;

1 мл розчину містить метотрексату 50 мг (у вигляді метотрексату динатрію 54,84 мг);

допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: жовто-коричневого кольору прозорий розчин без помутнінь.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імунодепресанти. Інші імунодепресанти.
Код АТХ L04A X03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиревматичний лікарський засіб для лікування хронічних запальних ревматичних захворювань та поліартритних форм ювенільного ідіопатичного артриту. Імуномодулюючий і протизапальний засіб для лікування хвороби Крона.

Механізм дії.

Метотрексат - це антагоніст фолієвої кислоти, що належить до класу цитотоксичних засобів, відомих як антиметаболіти. Він діє шляхом конкурентного інгібування ферменту дигідрофолатредуктази і, таким чином, гальмує синтез ДНК. Дотепер не з'ясовано, протизапальною чи імуносупресивною дією обумовлена ефективність метотрексату при лікуванні псоріазу, псоріазного артриту, хронічного поліартриту та хвороби Крона і якою мірою спричинене метотрексатом підвищення позаклітинної концентрації аденозину сприяє цій дії.

Міжнародні клінічні протоколи відображають застосування метотрексату як препарату другого вибору для пацієнтів із хворобою Крона, які не переносять або не змогли відповісти на імуномодуючі препарати першої лінії, такі як азатіоприн (АЗА) або 6-меркаптопурин (6-МП).

Небажані явища, які спостерігалися у дослідженнях, проведених із застосуванням метотрексату в максимальних дозах для лікування хвороби Крона, не показали іншого профілю безпеки метотрексату, ніж уже відомий. Таким чином, при застосуванні метотрексату для лікування хвороби Крона слід дотримуватися таких самих рекомендацій, як і при інших ревматичних і неревматичних захворюваннях, при яких показано застосування метотрексату.

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному введенні метотрексат абсорбується з травного тракту. У разі введення низьких доз (7,5–80 мг/м² площі поверхні тіла) середня біодоступність становить приблизно 70 %, хоча можливі значні між- і внутрішньособ'єктні варіації (25–100 %). Максимальна концентрація метотрексату у сироватці крові досягається через 1–2 години.

Біодоступність метотрексату при підшкірному введенні становить приблизно 100 %.

Розподіл. Приблизно 50 % метотрексату зв'язується з білками сироватки крові. При розподілі у тканинах організму виявляються високі концентрації поліглутаматів, зокрема у печінці, нирках і селезінці, що можуть зберігатися протягом тижнів або місяців. При застосуванні низьких доз метотрексат проникає у рідину в мінімальних кількостях. Кінцевий період напіввиведення становить у середньому 6–7 годин і демонструє значні варіації (3–17 годин). Період напіввиведення у пацієнтів з наявним третім простором розподілу (плевральний випіт, асцити) може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю.

Біотрансформація. Приблизно 10 % введеної дози метотрексату метаболізується у печінці. Основним метаболітом є 7-гідроксиметотрексат.

Екскреція. Екскретується метотрексат в основному у незмінній формі, перш за все нирками шляхом клубочкової фільтрації та активної секреції у проксимальних канальцях. Приблизно 5–20 % метотрексату і 1–5 % 7-гідроксиметотрексату виводяться з жовчю.

У разі ниркової недостатності виведення метотрексату з організму значно сповільнюється. Щодо печінкової недостатності, то немає даних про зменшення швидкості виведення.

Дані доклінічного дослідження безпеки

Дослідження на тваринах показали, що метотрексат порушує фертильність, чинить ембріотоксичну і тератогенну дію на плід. Метотрексат проявляє мутагенність *in vivo* та *in vitro*. Оскільки не проводили традиційних досліджень канцерогенності, а дослідження хронічної токсичності у гризунів дали недостатні для порівняння результати, то не можна визначити канцерогенність метотрексату для людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Активна форма ревматоїдного артриту у дорослих;
- поліартритна тяжка форма ювенільного (ідіопатичного) артриту, у разі неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріатичного артриту у дорослих;
- хвороба Крона легкого та середнього ступеня (як монотерапія або у комбінації з кортикостероїдами) у дорослих, у разі резистентності або непереносимості тіопуринів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метотрексату або до будь-якого з компонентів лікарського засобу;
- порушення функції печінки (захворювання печінки, зумовлені алкоголем, або інші хронічні захворювання печінки);
- зловживання алкоголем;
- захворювання крові в анамнезі, наприклад гіпоплазія кісткового мозку, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія;
- тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунодефіциту;
- виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника в активній формі;
- порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв);
- супутня вакцинація живими вакцинами;
- вагітність та годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Спеціальні запобіжні заходи при роботі з лікарським засобом і його знищенні повинні відповідати вимогам для цитотоксичних препаратів. Вагітним жінкам не можна працювати з цитотоксичними лікарськими засобами та/або приймати Методжект®.

Слід вживати запобіжних заходів, щоб уникнути випадкового контакту метотрексату зі шкірою або слизовими оболонками. У разі контакту зі шкірою слід ретельно промити уражену ділянку великою кількістю води.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід знищити відповідно до вимог для цитотоксичних препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження на тваринах показали, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі саліцилова кислота, викликають зниження каналцевої секреції метотрексату й відповідно посилюють його токсичні ефекти. Проте під час клінічних досліджень, у яких НПЗП та саліцилову кислоту застосовували як препарати супутньої терапії для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, не відзначено збільшення частоти побічних реакцій. Згадані препарати дозволяється продовжувати застосовувати у складі комплексної терапії ревматоїдного артриту одночасно з метотрексатом, але лише під ретельним медичним наглядом.

Оксид азоту. Застосування оксиду азоту потенціює дію метотрексату на фолієву кислоту, підвищуючи токсичність, що проявляється у вигляді важкої непередбачуваної мієлосупресії та стоматиту. Хоча цей ефект можна зменшити введенням фолінату кальцію, слід уникати одночасного застосування.

Алкоголь, гепатотоксичні лікарські засоби, гематотоксичні лікарські засоби. Ймовірність розвитку гепатотоксичного ефекту метотрексату підвищується при зловживанні спиртними напоями і при одночасному застосуванні інших гепатотоксичних лікарських засобів. Тому стан пацієнтів, які під час терапії метотрексатом приймають гепатотоксичні препарати (наприклад лефлуномід, азатіоприн, сульфасалазин, ретиноїди), потребує пильного контролю через можливе посилення гепатотоксичності. Під час лікування метотрексату слід уникати вживання алкоголю.

Подібний контроль також необхідний при супутньому застосуванні гематотоксичних лікарських засобів. При комбінації лефлуноміду з метотрексатом можливе почастішання випадків панцитопенії і гепатотоксичності.

Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретинатом, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

Пероральні антибіотики. Пероральні антибіотики, такі як тетрациклін, хлорамфенікол і антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються, можуть перешкоджати кровообігу в кишечнику і печінці шляхом інгібування кишкової флори або пригнічення бактеріального метаболізму.

Антибіотики. Антибіотики, подібні до пеніцилінів, глікопептидів, сульфонамідів, ципрофлоксацину і цефалотину, можуть в окремих випадках знижувати нирковий кліренс метотрексату, таким чином, може підвищуватися концентрація метотрексату у сироватці крові та його гематологічна і шлунково-кишкова токсичність.

Лікарські засоби з високим рівнем зв'язування з білками плазми крові. Метотрексат зв'язується з білками плазми і може витіснятися іншими лікарськими засобами, що зв'язуються з білками, наприклад саліцилатами, гіпоглікемічними засобами, сечогінними

засобами, сульфонамідами, дифенілгідантоїнами, тетрациклінами, барбітуратами, хлорамфеніколом і параамінобензойною кислотою, а також кислотними протизапальними засобами, що при сумісному застосуванні можуть спричиняти підвищення токсичності.

Саліцилати, фенілбутазон, фенітоїн, барбітурати, транквілізатори, пероральні контрацептиви, тетрациклін, похідні амідопірину, сульфаніламідів і параамінобензойної кислоти витісняють метотрексат із білка плазми крові і таким чином підвищують біодоступність (непряме збільшення дози).

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, піразоли і нестероїдні протизапальні засоби.

Пробенецид, слабкі органічні кислоти, такі як петльові діуретики і піразоли (фенілбутазол), можуть зменшити елімінацію метотрексату, а вищі концентрації в сироватці крові, ймовірно, спричиняють вищу гематологічну токсичність. Існує також імовірність підвищеної токсичності при комбінації низької дози метотрексату і нестероїдних протизапальних лікарських засобів або саліцилатів.

Лікарські засоби, що можуть спричиняти побічні ефекти з боку кісткового мозку. У разі одночасного застосування метотрексату і лікарських засобів, що можуть спричиняти пригнічення кісткового мозку (сульфонаміди, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфенікол, піриметамін), слід звернути увагу на ризик вираженого порушення кровотворення.

Препарати, що спричиняють дефіцит фолату. Супутнє застосування препаратів, що спричиняють дефіцит фолату (наприклад сульфонамідів, триметоприму/сульфаметоксазолу), може призводити до збільшення побічних ефектів метотрексату. Отже, рекомендується приділяти особливу увагу наявному дефіциту фолієвої кислоти.

Препарати, що містять фолієву або фолінову кислоту. Вітамінні препарати або інші лікарські засоби, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть зменшувати ефективність метотрексату.

Інші протиревматичні лікарські засоби. Зазвичай не очікується збільшення токсичних ефектів метотрексату при одночасному застосуванні Методжекту® з іншими протиревматичними лікарськими засобами (наприклад сполуками золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном).

Циклоспорин. Циклоспорин може потенціювати ефективність і токсичність метотрексату. Існує підвищений ризик порушення функції нирок. Крім того, існує біологічна правдоподібність надмірної імуносупресії та пов'язаних з нею ускладнень.

Сульфасалазин. Незважаючи на те, що комбінація метотрексату і сульфасалазину може підвищувати ефективність метотрексату і в результаті призвести до збільшення побічних ефектів за рахунок гальмування синтезу фолієвої кислоти під дією сульфасалазину, подібні побічні ефекти спостерігали тільки в окремих випадках у ході кількох досліджень.

Меркаптопурин. Метотрексат підвищує рівні меркаптопурину у плазмі крові. Таким чином, може виникнути потреба у корекції дози при комбінації метотрексату з меркаптопурином.

Інгібітори протонної помпи. Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопразол, ланзопразол) може призводити до уповільнення або пригнічення виведення метотрексату нирками і тим самим до підвищення рівня препарату в плазмі з клінічними ознаками і симптомами токсичності метотрексату. Пацієнтам з порушенням функції нирок слід

дотримуватись обережності при застосуванні метотрексату. Зареєстровано повідомлення про один випадок, коли метотрексат у комбінації з пантопразолом інгібував виведення нирками метаболіту 7-гідроксиметотрексату, спричиняючи міалгію та тремор.

Теофілін. Метотрексат може знижувати кліренс теофіліну; слід контролювати рівні теофіліну при його одночасному застосуванні з метотрексатом.

Напої, що містять кофеїн або теофілін. Під час лікування метотрексатом слід уникати надмірного вживання напоїв, що містять кофеїн або теофілін (кава, безалкогольні напої, що містять кофеїн, чай), оскільки це може зменшити ефективність метотрексату через взаємодію метотрексату і метиксантину аденозинових рецепторів.

Під час терапії метотрексатом не слід проводити щеплення живими вакцинами.

Особливості застосування.

Пацієнта слід чітко проінформувати, що лікарський засіб слід вводити 1 раз на тиждень, а не щодня. Також прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку.

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит) лікування метотрексатом потрібно призупинити, оскільки у разі продовження терапії можливий розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, що становлять загрозу для життя пацієнта.

Пацієнтам, які проходять лікування, слід знаходитись під ретельним спостереженням лікаря з метою виявлення ознак токсичних ефектів або побічних реакцій і, якщо це можливо, їх швидкої оцінки. Таким чином, метотрексат необхідно застосовувати тільки під наглядом лікаря, який має відповідні знання і досвід проведення лікування антиметаболітами. Через можливість тяжких або навіть летальних токсичних реакцій лікар має проінформувати хворого про всі ризики, пов'язані із застосуванням Методжексу[®], і про рекомендовані заходи безпеки.

Рекомендоване медичне спостереження і заходи безпеки

Перед початком терапії або при повторному проведенні лікування метотрексатом після перерви.

Слід робити загальний та біохімічний аналізи крові з диференціальним аналізом вмісту у крові тромбоцитів, вмісту ферментів печінки, білірубіну, рівня альбуміну в сироватці, рентгенографію грудної клітки і дослідження функції нирок. За клінічними показаннями проводять дослідження на туберкульоз і гепатит з метою їх виключення.

У ході лікування

Наведені нижче дослідження необхідно проводити 1 раз на тиждень протягом перших 2 тижнів, потім кожні 2 тижні протягом наступного місяця; потім, залежно від рівня кількості лейкоцитів і стабільності стану пацієнта, – принаймні 1 раз на місяць протягом наступних 6 місяців і принаймні кожні 3 місяці після цього.

При збільшенні дози також слід враховувати збільшення частоти моніторингу. Особливо пацієнтів літнього віку слід оглядати щодо виникнення ранніх ознак токсичності через короткі

проміжки часу.

1. Огляд ротової порожнини і горла з метою виявлення змін слизової оболонки.
2. Розгорнутий загальний аналіз крові з диференціальним аналізом вмісту в крові тромбоцитів. Пригнічення гемопоезу, спричинене метотрексатом, може виникати раптово при застосуванні явно безпечних доз. Будь-яке значне зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів потребує негайної відміни лікарського засобу і проведення відповідного підтримуючого лікування. Пацієнтам настійно рекомендують повідомляти про всі симптоми, що вказують на наявність інфекції. Слід вести ретельний моніторинг кількості тромбоцитів у крові пацієнтів, які одночасно приймають гематотоксичні лікарські засоби (наприклад лефлуномід).
3. Дослідження функції печінки: не слід розпочинати лікування або його необхідно припинити, якщо спостерігаються стійкі або значні відхилення показників функціональних печінкових проб, інших неінвазивних досліджень фіброзу печінки або біопсії печінки.

Зареєстровано повідомлення про тимчасове підвищення у пацієнтів рівня трансаміназ у 2 або 3 рази вище верхньої межі норми з частотою 13–20 %. Стійке підвищення рівня печінкових ферментів та/або зниження рівня альбуміну в сироватці крові може свідчити про тяжку гепатотоксичність. У разі стійкого підвищення рівня печінкових ферментів слід розглянути питання про зменшення дози або припинення лікування.

Гістологічні зміни, фіброз і рідко цироз печінки можуть не супроводжуватися відхиленнями від норми результатів функціональних печінкових проб. Повідомлялося про випадки цирозу печінки, навіть коли рівень трансаміназ був у нормі. Тому слід розглянути можливість застосування неінвазивних методів діагностики для моніторингу стану печінки додатково до функціональних печінкових проб. Необхідність проведення біопсії печінки слід розглядати в кожному окремому випадку з огляду на супутні захворювання, історію хвороби пацієнта та ризику, пов'язані з біопсією. Факторами ризику гепатотоксичності є: зловживання алкоголем в анамнезі, стійке підвищення рівня печінкових ферментів, захворювання печінки в анамнезі, спадкові захворювання печінки в сімейному анамнезі, цукровий діабет, ожиріння та минулий досвід застосування гепатотоксичних лікарських засобів або хімічних речовин, а також довготривале лікування метотрексатом.

Не слід застосовувати будь-які інші гепатотоксичні лікарські засоби під час лікування метотрексатом, *окрім випадків, коли це є вкрай необхідним.*

Слід уникати вживання алкоголю (див. розділи «Протипоказання» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»). Потрібно проводити ретельніший моніторинг рівнів ферментів печінки у пацієнтів, які приймають одночасно інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом слід дотримуватися особливої обережності, оскільки під час терапії метотрексатом у поодиноких випадках розвивався цироз печінки без підвищення рівня трансаміназ.

4. Слід контролювати ниркову функцію шляхом проведення дослідження та аналізу сечі (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки метотрексат виводиться в основному нирками, очікується підвищення концентрації у сироватці крові у разі ниркової недостатності, що може призводити до тяжких побічних ефектів, таких як порушення функції нирок аж до гострої ниркової недостатності.

У разі, коли функція нирок може бути порушена (наприклад у літньому віці), моніторинг слід проводити частіше. Подібне спостереження проводять, зокрема, при супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на елімінацію метотрексату (наприклад нестероїдних протизапальних лікарських засобів), спричиняючи ураження нирок, або можуть призводити до розладу кровотворення. При супутньому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів повідомлялося про тяжкі побічні реакції, у тому числі з летальним кінцем.

Під час терапії метотрексатом може спостерігатися погіршення функції нирок з підвищенням рівнів деяких лабораторних показників (креатиніну, сечовини та сечової кислоти) в сироватці крові.

Зневоднення може також підсилювати токсичність метотрексату.

5. Оцінка дихальної системи: необхідно уважно стежити за симптомами порушення функції легень і, якщо необхідно, провести дослідження функції легень. Захворювання легень потребує швидкої діагностики і припинення лікування метотрексатом. Симптоми захворювання легень (зокрема, сухий непродуктивний кашель) або неспецифічний пневмоніт, що виникають у процесі лікування метотрексатом, можуть свідчити про потенційно небезпечне ураження і потребують припинення лікування та проходження ретельного обстеження. Може розвиватися гострий або хронічний інтерстиціальний пневмоніт, часто пов'язаний з еозинофілією крові, також повідомлялося про летальні випадки. Незважаючи на клінічну різноманітність, типовими симптомами у пацієнта із захворюванням легень, спричиненим метотрексатом, є гарячка, кашель, задишка, гіпоксемія і наявність інфільтрату на рентгенівському знімку грудної клітки; слід виключити ймовірність розвитку інфекції. На фоні лікування метотрексатом можуть виникати потенційно летальні опортуністичні інфекції, зокрема пневмонія *Pneumocystis jirovecii*. Ураження легень, спричинені метотрексатом, можуть розвиватися на будь-якому етапі терапії і навіть при застосуванні низьких доз 7,5 мг/тиждень. Ураження легень потребує швидкої діагностики і припинення лікування метотрексатом. Захворювання легень, спричинені метотрексатом, не завжди були повністю оборотними. Це ураження може виникати при застосуванні будь-яких доз.

Крім того, на фоні прийому метотрексату повідомлялось про легенеvu альвеолярну кровотечу при ревматологічних та пов'язаних показаннях. Це явище також може бути пов'язане з васкулітом і іншими супутніми захворюваннями. Слід враховувати результати швидких досліджень при підозрі на легенеvu альвеолярну кровотечу для підтвердження діагнозу.

6. Унаслідок дії на імунну систему метотрексат може ослабляти реакцію на вакцинацію і впливати на результати імунологічних досліджень. Необхідна також особлива обережність у разі неактивних хронічних інфекцій (наприклад оперізувального лишая, туберкульозу, гепатиту В або С), оскільки можлива випадкова активація інфекції. Не слід проводити супутню вакцинацію з використанням живих вакцин у процесі лікування метотрексатом. Є повідомлення про дисеміновану коров'ячу віспу після вакцинації проти віспи пацієнтів, які отримували терапію метотрексатом.

Особливої обережності при лікуванні метотрексатом слід дотримуватись хворим на

інсулінозалежний цукровий діабет.

Застосування метотрексату може спричиняти реактивацію гепатиту В або загострення гепатиту С, що в деяких випадках призводило до летального кінця. Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В вже після припинення терапії метотрексатом. Тому у пацієнтів з перенесеним гепатитом В або С необхідно проводити клінічні та лабораторні дослідження, щоб визначити доцільність терапії метотрексатом.

У пацієнтів, які одержують низьку дозу метотрексату, можлива злоякісна лімфома. У такому випадку лікування необхідно припинити. Якщо немає ознак спонтанної регресії лімфоми, потрібно розпочинати цитотоксичне лікування.

Зареєстровано кілька повідомлень про те, що супутнє введення антагоністів фолату, наприклад триметоприму/сульфаметоксазолу, спричиняє гостру мегалобластну панцитопенію.

Дерматит, спровокований опромінюванням, і сонячний опік можуть поновитися в ході лікування метотрексатом (анамнестична реакція). У ході ультрафіолетового опромінювання з одночасним введенням метотрексату можуть загостритися прояви псоріазу.

Стани, що призводять до зневоднення організму (блювання, діарея, стоматит) можуть підвищити токсичність метотрексату за рахунок підвищення рівня препарату в організмі. У цих випадках слід припинити застосування метотрексату до зникнення симптомів.

Діарея і виразковий стоматит можуть бути ознаками токсичних ефектів, що потребують припинення лікування з метою запобігання розвитку геморагічного ентериту, який може призвести до летальних наслідків, спричинених перфорацією кишечника.

У пацієнтів із патологічним накопиченням рідини у порожнинах тіла («третій простір»), таким як асцити або плевральний випіт, період напіввиведення метотрексату із плазми крові подовжується, що може призвести до неочікуваного посилення токсичності. При наявності плеврального ексудату або асциту необхідно провести дренування до початку лікування метотрексатом.

Вітамінні препарати або інші речовини, що містять фолієву кислоту, фолінову кислоту або їх похідні, можуть зменшувати ефективність метотрексату.

Повідомлялося про тяжкі, іноді з летальним наслідком, алергічні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла).

При лікуванні псоріазу застосування метотрексату необхідно обмежувати, вводячи його при тяжкій формі псоріазу, коли інші форми лікування неефективні, але тільки тоді, коли діагноз встановлений за допомогою біопсії та/або після консультації дерматолога.

В онкологічних хворих, які отримували терапію метотрексатом, були зареєстровані випадки енцефалопатії та лейкоенцефалопатії. Це слід враховувати при застосуванні метотрексату з метою лікування неонкологічних захворювань.

Внутрішньовенне введення метотрексату може призводити до розвитку гострого енцефаліту (запалення оболонки головного мозку) і гострої енцефалопатії (патологічні зміни головного мозку) з летальним наслідком.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів, які застосовували метотрексат, переважно в поєднанні з іншими імуносупресивними препаратами. ПМЛ може мати фатальні наслідки. Це слід враховувати при диференційній діагностиці у пацієнтів з імунодефіцитом, у яких зафіксовано погіршення або поява нових неврологічних симптомів.

Натрій

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

Фертильність

Повідомлялося, що метотрексат спричиняє олігоспермію, порушення менструального циклу та аменорею у людей під час і протягом нетривалого періоду після припинення терапії, а також викликає порушення фертильності, впливаючи на сперматогенез та оогенез протягом періоду його прийому – ефекти вважаються оборотними після припинення терапії.

Тератогенність

Метотрексат спричиняє ембріотоксичність, викидні та внутрішньоутробні патології у людей. Отже, можливі ризики впливу на репродуктивну функцію, втрати вагітності та вроджених вад розвитку слід обговорювати з пацієнтками репродуктивного віку (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). До початку лікування жінкам репродуктивного віку слід виключити ймовірність вагітності, наприклад зробивши тест на вагітність. Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними контрацептивними засобами у період лікування, а також протягом щонайменше шести місяців після закінчення терапії метотрексатом.

Оскільки метотрексат може бути генотоксичним, усім жінкам, які планують вагітність, до початку терапії слід проконсультуватися у генетичному центрі щодо ризику дії на репродуктивну функцію, а чоловікам необхідно проконсультуватися щодо можливості консервації сперми до початку лікування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти літнього віку. Оскільки з віком погіршується функція печінки та нирок, а також знижуються резерви фолатів, може бути доцільним зниження доз для пацієнтів літнього віку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у жінок. У період лікування метотрексатом жінкам не слід вагітніти. Необхідно користуватися ефективними засобами контрацепції у період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно проінформувати про ризик негативного впливу метотрексату на плід та слід виключити вагітність належними методами, такими як тест на вагітність. В період лікування тести на вагітність необхідно проводити за клінічної потреби (наприклад, після перерви у використанні засобів контрацепції). Жінкам репродуктивного віку слід отримати консультацію щодо попередження та планування вагітності.

Контрацепція у чоловіків. Немає даних щодо вмісту метотрексату у спермі. В дослідженнях на тваринах було виявлено генотоксичність метотрексату, тому ризик генотоксичного впливу на сперматозоїди не може бути повністю виключений. Обмежені клінічні дані не свідчать про підвищений ризик вад розвитку чи викидня після впливу невеликих доз метотрексату (менше 30 мг на тиждень) на організм батька. Для оцінки ризику виникнення вад розвитку чи викидня після впливу більш високих доз на організм батька даних недостатньо.

Сексуально активним пацієнтам чоловічої статі або їх партнершам рекомендується користуватися надійними контрацептивними засобами у період лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Чоловікам не слід бути донорами сперми в період лікування або протягом 3 місяців після припинення застосування метотрексату.

Вагітність. Метотрексат протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Якщо вагітність настає під час лікування метотрексатом і протягом 6 місяців після закінчення терапії, слід поінформувати жінку про ризик шкідливих ефектів для дитини, пов'язаних з лікуванням, та виконати ультразвукові дослідження розвитку плода.

У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність метотрексату, особливо у I триместрі. Було виявлено тератогенну дію метотрексату, мали місце смерть плода, викидні та вроджені аномалії (наприклад, вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи, центральної нервової системи та кінцівок).

Метотрексат є потужним тератогеном для людини. У разі впливу в період вагітності метотрексат підвищує ризик спонтанних викиднів, затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених вад розвитку.

Спонтанні викидні були зареєстровані у 42,5 % вагітних, які застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень), проти 22,5 % у пацієток, які застосовували інші препарати.

Значні вроджені дефекти виникали у 6,6 % живонароджених дітей, матері яких застосовували низькі дози метотрексату (менше 30 мг на тиждень) в період вагітності, проти приблизно 4 % живонароджених дітей, матері яких застосовували інші препарати. Недостатньо даних щодо застосування в період вагітності метотрексату в дозах понад 30 мг на тиждень, але очікується більш високий рівень спонтанних викиднів та вроджених вад розвитку.

При припиненні застосування метотрексату до зачаття повідомляли про нормальну вагітність.

Годування груддю. Метотрексат проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять ризик для дитини, тому годування груддю слід перервати до початку і під час лікування.

Таким чином, метотрексат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Див. розділ «Особливості застосування».

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування Методжект[®] слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, оскільки можливе виникнення побічних ефектів з боку нервової системи (в тому і запаморочення).

Спосіб застосування та дози.

Важливі застереження щодо дозування лікарського засобу Методжект[®] (метотрексату)
Для лікування ревматоїдного артриту, активного ювенільного ідіопатичного артриту, псоріазу, псоріатичного артриту та хвороби Крона метотрексат слід вводити **1 раз на тиждень**.
Неправильне дозування лікарського засобу Методжект[®] може призвести до серйозних побічних реакцій, включаючи летальний наслідок.
Уважно прочитайте цей розділ перед тим, як застосувати лікарський засіб.

Призначати Методжект[®] повинні лікарі, які мають досвід роботи і яким відомі всі особливості цього лікарського засобу та механізм його дії.

Загальний догляд за пацієнтом має здійснювати медичний персонал. Проте у певних випадках лікар може вирішити, що пацієнт здатен самостійно вводити лікарський засіб. У такому разі лікар повинен провести детальну підготовку пацієнта до застосування препарату. Першу ін'єкцію лікарського засобу Методжект[®] слід проводити під безпосереднім наглядом лікаря. Методжект[®] слід вводити підшкірно **1 раз на тиждень**. Пацієнта слід чітко поінформувати, що препарат слід вводити **1 раз на тиждень**. Бажано встановити фіксований день тижня як день ін'єкції. Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Виведення метотрексату знижується у пацієнтів з накопиченням патологічної рідини (рідини третього простору), наприклад з асцитом або плевральним випотом. Такі пацієнти потребують особливо ретельного моніторингу токсичності та зменшення дози або, у деяких випадках, припинення введення метотрексату.

Вміст одного попередньо заповненого шприца призначений тільки для одноразового застосування.

Примітка: при зміні перорального введення на парентеральне може бути потрібне зменшення дози метотрексату з огляду на різну біодоступність при різних шляхах введення. Може бути доцільним додавання до поточної схеми лікування фолієвої кислоти.

Дорослі пацієнти, хворі на ревматоїдний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, яку слід вводити підшкірно **1 раз на тиждень**. Залежно від перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня. Не слід перевищувати максимальну тижневу дозу 25 мг. Також прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 4–8 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід поступово зменшувати до найнижчої ефективної підтримуючої дози.

Діти віком до 16 років, хворі на поліартритну форму ювенільного (ідіопатичного) артриту.

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м² поверхні тіла **1 раз на тиждень**. У разі недостатньої дії тижневу дозу можна збільшити до 20 мг/м² поверхні тіла **1 раз на тиждень**. Також може потребуватися збільшення частоти моніторингу при підвищенні дози.

Дана група пацієнтів повинна проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід роботи з дітьми та підлітками.

Застосування лікарського засобу Методжект® для дітей віком до 3 років не рекомендоване, оскільки відсутні дані щодо ефективності та безпеки його застосування цій групі пацієнтів.

Хворі на вульгарний псоріаз та псоріатичний артрит.

Рекомендовано ввести парентерально пробну дозу 5-10 мг за **1 тиждень** до початку лікування з метою виявлення ідіосинкразійних побічних реакцій. Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, яку слід вводити підшкірно, **1 раз на тиждень**. Дозу слід підвищувати поступово, але не слід перевищувати максимальну тижневу дозу метотрексату 25 мг. Прийом доз, що перевищують 20 мг/тиждень, може супроводжуватися значним збільшенням токсичності, особливо пригніченням кісткового мозку. Зазвичай реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 2-6 тижнів. Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу слід зменшувати поступово до найнижчої можливої ефективної підтримуючої дози.

Пацієнти з хворобою Крона.

· Індукційна терапія.

Рекомендована доза становить 25 мг препарату, яку слід вводити підшкірно **1 раз на тиждень**. Реакцію на лікування можна очікувати приблизно через 8-12 тижнів.

· Підтримуюча терапія.

Рекомендована доза становить 15 мг препарату, яку слід вводити підшкірно 1 раз на тиждень.

Максимальна тижнева доза. Доза може бути збільшена за необхідності, але загалом вона не повинна перевищувати максимальну рекомендовану тижневу дозу 25 мг. У деяких випадках підвищена доза може бути клінічно виправданою, але не повинна перевищувати щотижневу дозу 30 мг метотрексату, оскільки підвищується токсичність.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Методжект® слід призначати з обережністю пацієнтам з порушеною функцією нирок. Дозу слід коригувати таким чином:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Дозування (%)
≥ 60	100 % стандартної дози
30-59	50 % від стандартної дози
< 30	Методжект® протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»)

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Метотрексат слід призначати з особливою обережністю або взагалі не призначати пацієнтам з наявним тяжким захворюванням печінки або захворюванням печінки в анамнезі, особливо якщо таке захворювання пов'язане зі зловживанням алкоголем.

Якщо рівень білірубіну > 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), то застосування метотрексату протипоказане.

Пацієнти літнього віку.

Слід розглянути питання про зменшення дози для пацієнтів літнього віку у зв'язку зі зниженою функцією печінки і нирок, а також зменшенням запасів фолієвої кислоти, що спостерігається у літньому віці.

Пацієнти, у яких наявний третій простір рідини в організмі (плевральний випіт, асцити).

Оскільки у пацієнтів з наявним третім простором рідини в організмі період напіввиведення може подовжуватися у 4 рази порівняно з нормальною тривалістю, може виникнути потреба у зменшенні дози або, у деяких випадках, у припиненні введення метотрексату (слід проводити ретельний моніторинг токсичності у таких пацієнтів).

Діти.

Метотрексат не рекомендований до застосування дітям до 3 років у зв'язку з відсутністю достатньої інформації щодо ефективності та безпеки.

Методжект® 50 мг/мл не рекомендований для лікування хвороби Крона у дітей у зв'язку з відсутністю достатнього досвіду його застосування цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування.

Випадки передозування відмічалися як після перорального, так і після внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування. Також повідомлялося про випадки передозування при помилковому пероральному прийомі метотрексату щодня замість 1 разу на тиждень (у вигляді загальної дози або у вигляді декількох окремих доз). Симптоми, що відзначались у таких випадках, у більшості стосувалися гематологічних та шлунково-кишкових реакцій і включали лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію, панцитопенію, нейтропенію, пригнічення кісткового мозку, запалення слизових оболонок, стоматит, утворення виразок у ротовій порожнині, нудоту, блювання, шлунково-кишкові виразки та кровотечі. У деяких випадках симптоми інтоксикації були відсутні. Повідомлялося про летальні випадки внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

Лікування. Кальцію фолінат являє собою специфічний антидот для нейтралізації токсичних побічних ефектів метотрексату.

При випадковому передозуванні метотрексату доза кальцію фолінату має бути еквівалентною або вищою за дозу метотрексату, що спричинила передозування. Кальцію фолінат слід вводити внутрішньовенно протягом однієї години і продовжувати введення, доки рівень метотрексату у сироватці крові не знизиться до 10^{-7} моль/л. У разі зниження рівня лейкоцитів при прийомі низьких доз метотрексату, наприклад 6-12 мг, внутрішньовенну або внутрішньом'язову терапію кальцію фолінатом слід розпочинати якнайшвидше, з подальшим кількаразовим прийомом препарату (мінімум 4 рази) у таких же дозах з інтервалом 3-6 годин.

У разі важкого передозування може виникнути необхідність у гідратації та підлужуванні сечі з метою запобігання осадженню метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Доведено, що ані гемодіаліз, ані перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Існують повідомлення про ефективний кліренс метотрексату при проведенні екстреного періодичного гемодіалізу з використанням діалізатора з високою щільністю потоку.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, ювенільним ідіопатичним артритом, псоріатичним артритом або псоріазом введення фолієвої або фолінової кислоти зменшує токсичність метотрексату (симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, запалення слизової оболонки порожнини рота, зменшення випадання волосся і підвищення рівнів ферментів печінки).

Перед застосуванням препаратів фолієвої кислоти рекомендується перевіряти вміст вітаміну B_{12} , оскільки застосування фолатів, особливо в осіб віком понад 50 років, може маскувати дефіцит вітаміну B_{12} .

Побічні реакції.

Найбільш серйозні побічні реакції метотрексату включають пригнічення кісткового мозку, легеневу токсичність, гепатотоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, тромбоемболію, анафілактичний шок та синдром Стівенса — Джонсона. Найчастіше зустрічаються серед побічних реакцій розлади шлунково-кишкового тракту, наприклад стоматит, диспепсія, біль у животі, нудота, втрата апетиту та відхилення показників функції печінки (підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну, лужної фосфатази). Іншими поширеними несприятливими реакціями є лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, головний біль, втома, сонливість, пневмонія, інтерстиціальний альвеоліт/пневмоніт, що часто пов'язані з еозинофілією, ураження ротової порожнини, діарея, екзантема, еритема та свербіж.

У більшості випадків побічні реакції мають оборотний характер у разі їх раннього виявлення. При їх появі необхідно зменшити дозу препарату або припинити терапію і вжити необхідних заходів. Повторне застосування терапії метотрексатом проводять з обережністю, після ретельної оцінки необхідності в такому лікуванні та з посиленням контролем через можливе відновлення токсичності.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Інфекції та інвазії

Непоширені - герпес (*Herpes zoster*), фарингіт.

Поодинокі - *Herpes-simplex-Hepatitis*.

Рідко поширені - опортуністичні інфекції (включаючи хронічні інфекції), сепсис (у деяких випадках можуть бути летальними), кон'юнктивіт.

Частота невідома - нокардіоз, гістоплазмоз, криптококовий мікоз, дисемінований *Herpes simplex*, інфекції, спричинені цитомегаловірусом, включаючи запалення легенів, реактивацію гепатиту В та загострення гепатиту С.

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти і поліпи)

Поодинокі — лімфома (див. «Опис деяких побічних реакцій» нижче).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Поширені - лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія.

Непоширені - панцитопенія.

Рідко поширені - мегалобластна анемія.

Поодинокі - агранулоцитоз, тяжке пригнічення функції кісткового мозку, апластична анемія, лімфопроліферативні захворювання (див. «Опис деяких побічних реакцій» нижче).

Частота невідома - лімфаденопатія, еозинофілія та нейтропенія. Першими ознаками небезпечних для життя ускладнень можуть бути: біль у горлі, виразки слизової оболонки порожнини рота, скарги, подібні до таких, що виникають при грипі, сильна втомлюваність, носова кровотеча та крововиливи у шкіру.

Слід негайно припинити прийом метотрексату при значному зниженні кількості еритроцитів.

З боку імунної системи

Рідко поширені - гіпогаммаглобулінемія, тяжкі алергічні реакції, анафілактичний шок.

Метаболічні порушення

Непоширені - початкова стадія діабету.

Психічні розлади

Непоширені - депресія, сплутаність свідомості.

Рідко поширені - зміни настрою.

З боку нервової системи

Поширені - головний біль, втомлюваність, сонливість.

Непоширені - геміпарез, запаморочення, судоми, депресія.

Рідко поширені - паралічі, розлади мовлення, включаючи дизартрію і афазію, сплутаність

свідомості, минуще порушення сприйняття.

Поодинокі – біль, м'язова астения або парестезія/гіпестезія, зміни смаку (металевий присмак у роті), судоми, менінгізм, гострий асептичний менінгіт, параліч.

Частота невідома – лейкоенцефалопатія/енцефалопатія.

З боку органів зору

Рідко поширені – порушення зору (нечіткість зору, помутніння зору), серйозні порушення зору невідомої етіології.

Поодинокі – нечіткість зору, ретинопатія.

З боку серцево-судинної системи

Непоширені – васкуліт.

Рідко поширені – перикардит, тампонада серця, ексудативний перикардит, артеріальна гіпотензія, тромбоемболія (включаючи артеріальний тромбоз, церебральний тромбоз, тромбоз глибоких вен, вен сітківки, тромбофлебіт та легенева емболія).

З боку дихальної системи

Поширені – пневмонія, інтерстиціальний альвеоліт / пневмоніт, часто у поєднанні з еозинофілією. Симптоми, що вказують на потенційно тяжке пошкодження легень: сухий непродуктивний кашель, задишка і гарячка.

Непоширені – фіброз легень, плевральний випіт.

Рідко поширені – дихальна недостатність, плеврит, фарингіт, апное, фіброз, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень, плевральний випіт.

Частота невідома – носові кровотечі, легенева альвеолярна кровотеча.

З боку травного тракту

Дуже поширені – стоматит, диспепсія, нудота, втрата апетиту, болі у животі; запалення та утворення виразок ротової порожнини та горла (особливо впродовж перших 24-48 годин після застосування метотрексату).

Поширені – діарея (особливо впродовж перших 24-48 годин після застосування метотрексату).

Непоширені – виразки травного тракту і кровотечі, ентерит, блювання, панкреатит.

Рідко поширені – мелена, гінгівіт.

Поодинокі – гематемезис, крововиливи, токсичний мегаколон.

У разі виникнення діареї або виразок в роті і в горлі лікування слід припинити через ризик перфорації шлунково-кишкового тракту або геморагічного ентериту.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже поширені - підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну.

Непоширені - жирове переродження печінки, хронічний фіброз печінки, цироз печінки (часто зустрічається на тлі нормальних показників печінкових ферментів), зменшення рівня альбумінів сироватки крові.

Рідко поширені - гострий гепатит, гепатотоксичність.

Поодинокі - печінкова недостатність, гострий некроз печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Поширені - висипання, еритема, свербіж.

Непоширені - фотосенсибілізація, алопеція, збільшення ревматичних вузлів, шкірні виразки, болючість псоріатичних уражень, оперізувальний лишай, герпетиформні висипи на шкірі, кропив'янка.

Рідко поширені - підвищена пігментація шкіри, акне, крововиливи у шкіру, екхімоз, алергічний васкуліт.

Поодинокі - синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), посилена пігментація, гостра пароніхія некроз шкіри, фурункульоз, телеангіектазії.

Частота невідома: лущення шкіри / ексфоліативний дерматит.

З боку кістково-м'язової системи

Непоширені - артралгія, міалгія, остеопороз.

Рідко поширені - переломи у зв'язку з напруженням.

Частота невідома - остеонекроз щелепи (є вторинним до лімфопроліферативних порушень).

З боку сечовивідної системи

Непоширені - запалення та утворення виразок сечового міхура, порушення функції нирок, порушене сечовипускання.

Рідко поширені - ниркова недостатність, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу, азотемія.

Частота невідома - протеїнурія.

З боку репродуктивної системи:

Непоширені - запалення і утворення виразок у піхві, вроджені вади розвитку плода.

Рідко поширені - аборт, олігоспермія, порушення менструального циклу.

Поодинокі — втрата лібідо, імпотенція, гінекомастія, олігоспермія, порушення менструального циклу, виділення з піхви, порушення овогенезу та сперматогенезу, безпліддя, виділення з

піхви, гінекомастія, аменорея, внутрішньоутробна смерть плода.

Загальні порушення та зміни в місці введення

Рідко поширені – жар, сповільнене загоєння ран.

Поодинокі – пошкодження (утворення стерильного абсцесу, ліподистрофія) у місці введення після підшкірної ін'єкції.

Частота невідома – астения, некроз в місці ін'єкції, набряк.

Опис деяких побічних реакцій

Частота і тяжкість побічних реакцій залежить від дози і частоти застосування метотрексату. Але навіть при низьких дозах препарату можуть виникнути серйозні побічні реакції, тому велике значення має регулярний частий контроль стану пацієнта з боку лікаря.

Лімфома або лімфопроліферативні розлади:

повідомлялося про окремі випадки лімфоми та інших лімфопроліферативних порушень, які іноді зникали після припинення лікування метотрексатом.

Підшкірне введення метотрексату переноситься добре. Спостерігалися тільки незначні місцеві шкірні реакції, які зникали в процесі лікування.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Попередньо заповнені шприци зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Несумісність.

Методжект® не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинниками.

Упаковка.

Попередньо заповнені шприци по 0,15 мл (7,5 мг); 0,20 мл (10 мг); 0,25 мл (12,5 мг); 0,30 мл (15 мг); 0,35 мл (17,5 мг); 0,40 мл (20 мг); 0,45 мл (22,5 мг); 0,50 мл (25 мг); 0,55 мл (27,5 мг); 0,60 мл (30 мг) розчину. По 1 шприцу із вбудованою в нього ін'єкційною голкою з безбарвного скла (тип I) у контурному чарунковому блістері, разом із інструкцією для медичного застосування поміщають в коробку з картону пакувального.

На всі шприци нанесено градування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ /

Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина /

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.