

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Methotrexat Ebewe 20 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție injectabilă conține metotrexat 20 mg (sub formă de metotrexat disodic 21,94 mg).

Fiecare seringă preumplută a 0,375 ml soluție injectabilă conține metotrexat 7,5 mg.

Fiecare seringă preumplută a 0,5 ml soluție injectabilă conține metotrexat 10 mg.

Fiecare seringă preumplută a 0,625 ml soluție injectabilă conține metotrexat 12,5 mg.

Fiecare seringă preumplută a 0,75 ml soluție injectabilă conține metotrexat 15 mg.

Fiecare seringă preumplută a 0,875 ml soluție injectabilă conține metotrexat 17,5 mg.

Fiecare seringă preumplută a 1 ml soluție injectabilă conține metotrexat 20 mg.

Fiecare seringă preumplută a 1,125 ml soluție injectabilă conține metotrexat 22,5 mg.

Fiecare seringă preumplută a 1,25 ml soluție injectabilă conține metotrexat 25 mg.

Fiecare seringă preumplută a 1,375 ml soluție injectabilă conține metotrexat 27,5 mg.

Fiecare seringă preumplută a 1,5 ml soluție injectabilă conține metotrexat 30 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml soluție injectabilă conține 0,18 mmol/ml sodiu (4,13 mg/ml sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție injectabilă limpede, de culoare gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Poliartrită reumatoidă activă (PR) la pacienții adulți.
- Forme poliartritice ale artritei juvenile idiopatice active (AJI), severe, când răspunsul la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.
- Forme de psoriazis severe, invalidante, refractare la tratament, care nu răspund adecvat la alte tipuri de tratament cum sunt fototerapia, PUVA și retinoizii și artrită psoriazică severă la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Atenționare importantă privind administrarea Methotrexat Ebewe (metotrexat)

Methotrexat Ebewe (metotrexat) **trebuie administrat doar o dată pe săptămână** în tratamentul artritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice (AJI) și psoriazisului. Erorile de dozare la administrarea de Methotrexat Ebewe (metotrexat) pot duce la reacții adverse grave, inclusiv deces.

Vă rugăm să citiți cu atenție această secțiune din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Methotrexat Ebewe trebuie prescris numai de către medici cu experiență în administrarea metotrexatului și care înțeleg complet riscurile terapiei cu metotrexat.

Methotrexat Ebewe se injectează o dată pe săptămână.

Această informație trebuie să fie în mod explicit precizată pacientului, că Methotrexat Ebewe se administrează doar **o dată pe săptămână**. Se recomandă precizarea unei anumite zile a săptămânii ca „zi pentru injecție”.

Pacienții trebuie educați și instruiți cu privire la tehnica corectă de injectare, în cazul autoadministrării de metotrexat. Prima injecție cu Methotrexat Ebewe trebuie efectuată sub supraveghere medicală directă.

Doze la pacienții cu poliartrită reumatoidă

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată subcutanat, intramuscular sau intravenos. În funcție de modul individual de manifestare a afecțiunii și de tolerabilitatea manifestată de către pacient, doza inițială poate fi crescută. În general, nu trebuie depășită doza săptămânală de 25 mg. Cu toate acestea, dozele care depășesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu toxicitate crescută semnificativ, în special cu supresia măduvei osoase. Răspunsul la tratament este de așteptat după aproximativ 4-8 săptămâni. După obținerea rezultatelor terapeutice dorite, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficientă de întreținere posibilă.

Doze la copii și adolescenți sub 16 ani cu forme poliartrite de artrită juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 10-15 mg/m² suprafață corporală și săptămână. În cazul tratamentului cazurilor refractare, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m² suprafață corporală și săptămână. Cu toate acestea, în cazul creșterii dozei este indicată o creștere a frecvenței monitorizării tratamentului.

Datorită datelor limitate privind administrarea intravenoasă la copii și adolescenți, administrarea parenterală este limitată la injectarea pe cale subcutanată sau intramusculară.

Pacienții cu AJI trebuie întotdeauna îndrumați către un reumatolog specializat în tratamentul copiilor/adolescenților.

Utilizarea la copii cu vârsta <3 ani nu este recomandată, datorită datelor insuficiente privind eficacitatea și siguranța la acest grup de pacienți.

Doze la pacienții cu forme severe de psoriazis vulgar și artrită psoriazică

Se recomandă administrarea parenterală a unei doze de testare de 5-10 mg, cu o săptămână înainte de terapia inițială, în scopul de a decela efectele adverse idiosincrazice.

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată subcutanat, intramuscular sau intravenos.

Doza va fi crescută treptat, dar nu trebuie, în general, să depășească o doză săptămânală de 25 mg de metotrexat. Dozele mai mari de 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase.

Răspunsul la tratament poate fi, în general, de așteptat după aproximativ 2 - 6 săptămâni. După ce rezultatul terapeutic dorit a fost atins, doza trebuie redusă treptat până la cea mai mică doză eficientă, adică doza de întreținere.

Doza trebuie crescută după cum este necesar, dar nu trebuie să depășească, în general, doza maximă recomandată săptămânală de 25 mg. În câteva cazuri excepționale, o doză mai mare ar putea fi justificată clinic, dar nu trebuie să depășească o doză maximă săptămânală de 30 mg de metotrexat deoarece toxicitatea va crește semnificativ.

Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Methotrexat Ebewe trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală. Dozele trebuie adaptate după cum urmează:

% din doză care trebuie administrată

Clearance al creatininei (ml/min):

>50 100%

20-50	50 %
<20	Methotrexat Ebewe nu trebuie utilizat.

Dacă este absolut necesar, metotrexat trebuie administrat cu mare prudență la pacienții cu afectare hepatică semnificativă activă sau în antecedente, în special în cazul etiologiei alcoolice. Administrarea metotrexatului este contraindicată în cazul în care bilirubina are valori $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

La pacienții vârstnici se va lua în considerare reducerea dozei din cauza funcțiilor hepatice și renale reduse, precum și a reducerii rezervelor de folat care apar pe măsura înaintării în vârstă.

Utilizarea la pacienții care prezintă al treilea spațiu de distribuție (revărsat pleural, ascită)

Întrucât timpul de înjumătățire plasmatică al metotrexatului poate fi prelungit de 4 ori față de normal la pacienții care prezintă al treilea spațiu de distribuție, poate fi necesară reducerea dozei sau, în unele cazuri, întreruperea administrării de metotrexat (vezi pct. 5.2 și 4.4).

Durata și modul de administrare

Medicamentul este numai pentru utilizare unică.

Methotrexat Ebewe soluție injectabilă poate fi administrat pe cale intramusculară, intravenoasă sau subcutanată (la copii și adolescenți se va administra numai subcutanat sau intramuscular).

La adulți, administrarea intravenoasă trebuie efectuată în bolus.

De asemenea, vă rugăm să citiți la pct. 6.6.

Durata totală a tratamentului este decisă de către medic.

Soluția va fi analizată vizual înainte de utilizare.

Numai soluțiile limpezi, practic fără particule trebuie să fie utilizate.

Contactul direct al metotrexatului cu pielea și cu mucoasa trebuie să fie evitat! În caz de contaminare, părțile în cauză trebuie să fie clătite imediat cu apă din abundență! Vezi pct. 6.6.

Tratamentul cu Methotrexat Ebewe în poliartrita reumatoidă, artrita juvenilă idiopatică, psoriazisul vulgar sever și artrita psoriazică este de lungă durată.

Poliartrită reumatoidă

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, răspunsul la tratament este de așteptat să apară după 4-8 săptămâni de tratament. Simptomele pot să reapară după întreruperea tratamentului.

Forme severe de psoriazis vulgar și artrită psoriazică

În general, răspunsul la tratament poate fi așteptat după 2-6 săptămâni. Tratamentul este continuat sau întrerupt în funcție de tabloul clinic și de modificările parametrilor de laborator.

Notă:

Dacă se face trecerea de la administrare orală la administrare parenterală poate fi necesară o reducere a dozelor datorită biodisponibilității variabile a metotrexatului după administrare pe cale orală.

Conform ghidurilor actuale de tratament trebuie luată în considerare administrarea de suplimente cu acid folic sau folinic.

4.3 Contraindicații

Methotrexat Ebewe este contraindicat în:

- hipersensibilitate la metotrexat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1,
- insuficiență hepatică severă, dacă bilirubina serică este $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (de asemenea, vezi pct. 4.2),

- abuz de alcool etilic,
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 20 ml/min), sau valori ale creatininei serice mai mari de 2 mg/dl (de asemenea, vezi pct 4.2 și 4.4),
- discrazie sanguină pre-existentă cum sunt hipoplazia măduvei osoase, leucopenie, trombocitopenie sau anemie semnificativă,
- imunodeficiență,
- infecții grave, acute sau cronice cum sunt tuberculoza și HIV,
- stomatită, ulceratii ale cavității bucale și boală ulceroasă gastro-intestinală activă diagnosticată,
- sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6),
- vaccinarea concomitentă cu vaccinuri cu virusuri vii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie să fie informați în mod clar că tratamentul trebuie administrat **o dată pe săptămână**, nu zilnic. Administrarea incorectă a metotrexatului poate determina reacții adverse severe cu potențial fatal. Personalul medical și pacienții trebuie informați în mod complet.

În special la pacienții vârstnici au fost raportate rezultate fatale la **administrarea accidentală zilnică** a dozei săptămânale.

Din cauza efectului potențial toxic la nivel hepatic, medicamentele hepatotoxice suplimentare nu trebuie administrate pe parcursul tratamentului *decât dacă este în mod evident necesar* și consumul de alcool trebuie evitat sau redus semnificativ (vezi pct. 4.5).

Funcția renală

În prezența factorilor de risc, cum este funcția renală afectată (chiar la valori limită), nu se recomandă administrarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (posibilă creștere a toxicității).

La pacienții cu funcție renală afectată, tratamentul cu metotrexat trebuie efectuat numai cu precauție crescută și cu doze mici din cauza eliminării întârziate a metotrexatului (vezi pct. 4.2).

Deoarece metotrexat se elimină în principal pe cale renală, este de așteptat apariția unor concentrații plasmatice crescute în caz de insuficiență renală, ceea ce poate determina reacții adverse severe cum sunt progresia afectării renale până la insuficiență renală. În cazul administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene au fost raportate reacții adverse severe inclusiv deces.

Pe parcursul tratamentului cu metotrexat se poate produce exacerbarea funcției renale odată cu creșterea anumitor valori de laborator (creatinină, uree și acid uric în ser).

Toxicitate gastro-intestinală

Tulburările care pot duce la deshidratare (emeză, diaree, stomatită) pot potența, de asemenea, toxicitatea metotrexatului din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice. În aceste cazuri tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt până la dispariția simptomelor.

Metotrexatul și efuziunea pleurală/ascite

La pacienții cu acumulare patologică de lichide în cavități ale corpului („al treilea spațiu” de distribuție) cum ar fi ascita sau exsudatul pleural, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru metotrexat este prelungit ducând la toxicitate neașteptată.

Efuziunea pleurală și ascita trebuie drenate înainte de inițierea tratamentului cu metotrexat.

Se recomandă prudență la pacienții cu diabet zaharat insulinodependent precum și cu funcție pulmonară afectată.

Infecții sau afecțiuni imunologice

Din cauza efectelor sale asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate afecta răspunsul la vaccinare și poate influența rezultatele testelor imunologice (proceduri imunologice pentru determinarea reacției imune).

Vaccinarea cu vaccinuri vii trebuie evitată la pacienții care urmează tratament cu metotrexat. S-au raportat infecții cu variolă după vaccinarea antivariolică la pacienții cărora li se administrează tratament cu metotrexat.

Metotrexat induce reactivarea infecției cu hepatită B sau agravează infecția cu hepatită C, în unele cazuri cu evoluție letală. Unele cazuri de reactivare a hepatitei B pot să apară după întreruperea tratamentului cu metotrexat. Pentru a evalua afectarea hepatică preexistentă la pacienții cu hepatită B sau C preexistentă trebuie efectuate teste clinice și de laborator. Ca rezultat, tratamentul cu metotrexat poate fi neadecvat pentru anumiți pacienți.

În plus, în prezența unei infecții cronice inactive cum este herpes zoster sau tuberculoza se recomandă prudență deoarece aceasta se poate reactiva.

Pe parcursul tratamentului cu metotrexat pot apărea infecții oportuniste inclusiv pneumonia cu *Pneumocystis carinii* care poate avea evoluție letală.

Toxicitate pulmonară

Pe parcursul tratamentului cu metotrexat pot apărea complicațiile pulmonare, exsudatul pleural, alveolita sau pneumonita cu simptome precum stare generală de rău, tuse uscată iritativă, dispnee de efort până la dispnee de repaus, tuse, durere toracică, febră, hipoxemie și infiltrate pe radiografia pulmonară, care pot fi semne ale unei afectări severe cu evoluție posibil letală.

Afecțiunile pulmonare determinate de metotrexat, cum este pneumonita, pot apărea în orice moment al tratamentului, nu sunt întotdeauna complet reversibile și au fost deja raportate pentru toate dozele (inclusiv doze mici de 7,5 mg/săptămână).

Dacă sunt suspectate aceste complicații, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt imediat și trebuie realizat diagnosticul diferențial al infecțiilor (incluzând pneumonia).

Suplimentar, a fost raportată hemoragia alveolară pulmonară în asociere cu utilizarea de metotrexat pentru indicațiile reumatologice și conexe. Aceasta poate fi asociată, de asemenea, cu vasculita și alte comorbidități. Pentru a confirma diagnosticul trebuie luate în considerare investigațiile prompte atunci când hemoragia alveolară pulmonară este suspectată.

Toxicitate cutanată

Pot să apară reacții alergice severe, ocazional fatale, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindrom Lyell).

Fotosensibilitate

La unele persoane care iau metotrexat a fost observată fotosensibilitate manifestată printr-o reacție de arsură solară mai intensă (vezi pct. 4.8). Expunerea la lumina solară puternică sau razele ultraviolete vor fi evitate dacă nu există o recomandare medicală. Pacienții vor utiliza protecție solară adecvată pentru a se feri de lumina solară intensă.

Dermatita indusă de radiații și arsura solară pot să reapară pe durata terapiei cu metotrexat (reapariția reacțiilor adverse asociate terapiei de iradiere). Leziunile de psoriazis se pot agrava pe durata expunerii la radiații ultraviolete concomitent cu administrarea metotrexatului.

La pacienții cărora li se administrează doze mici de metotrexat pot apărea ocazional limfoame maligne, care regresează în unele cazuri după întreruperea tratamentului. Dacă limfoamele nu regresează spontan este necesară inițierea tratamentului citotoxic. Într-un studiu recent efectuat nu s-a observat o creștere a incidenței limfomului sub tratament cu metotrexat.

Administrarea intravenoasă a metotrexatului poate determina encefalită acută (inflamație a creierului) și encefalopatie acută (modificări anormale ale creierului) cu evoluție letală.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) au fost raportate la pacienți tratați cu metotrexat, în special în cazul administrării concomitente cu alte medicamente imunosupresoare. LMP poate fi letală și trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunocompromiși cu debut nou sau agravare a simptomelor neurologice.

Utilizare la vârstnici

În special la pacienții vârstnici s-au raportat evoluții letale în cazul administrării zilnice accidentale a unei doze săptămânale. În plus, pacienții vârstnici trebuie examinați la intervale frecvente pentru detectarea semnelor precoce de toxicitate. Doza de metotrexat trebuie adaptată datorită vârstei avansate și a funcției renale și hepatice reduse (vezi pct.4.2).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți tratamentul cu metotrexat trebuie inițiat și monitorizat numai de către medici specialiști cu suficientă experiență în diagnosticul și tratamentul afecțiunii.

Fertilitatea și funcția de reproducere

Fertilitatea

S-a raportat că metotrexatul determină la om oligospermie, disfuncții menstruale și amenoree, în cursul tratamentului și pentru o scurtă perioadă după întreruperea acestuia, și determină afectarea fertilității, afectarea spermatogenezei și ovogenezei în timpul tratamentului – efecte care par a fi reversibile după întreruperea tratamentului.

Teratogenicitate – Risc asupra reproducerii

Metotrexatul determină la om embriotoxicitate, avort și malformații fetale. Ca urmare, riscurile posibile asupra reproducerii, a avortului și a malformațiilor congenitale trebuie discutate cu pacienții de sex feminin cu potențial fertil (vezi pct. 4.6). Absența sarcinii trebuie confirmată înainte de a utiliza Methotrexat Ebewe. În cazul femeilor aflate la vârstă fertilă care urmează acest tratament trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului.

Pentru măsurile contraceptive recomandate pentru bărbați, a se vedea pct. 4.6.

Examinări recomandate și măsuri de siguranță:

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului cu metotrexat, prin urmare simptomele de intoxicație trebuie urmărite cu atenție.

Înainte de începerea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu formula leucocitară și cu determinarea plachetelor sanguine,
- enzimele hepatice (ALAT (GPT), ASAT (GOT)), bilirubina,
- albumina serică,
- dacă este necesar, radiografia toracică,
- testele funcționale renale (dacă este necesar, clearance-ul creatininei),
- serologia hepatitei (A, B, C),
- dacă este necesar, excluderea tuberculozei.

În timpul terapiei (săptămânal în primele două săptămâni, apoi o dată la două săptămâni în luna următoare; după care, în funcție de numărul de leucocite și de starea de stabilitate a pacientului; după aceea cel puțin o dată pe lună în primele șase luni și în continuare o dată la trei luni):

În cazul creșterii dozelor sau a concentrațiilor agenților (prin deshidratare, creșterea toxicității metotrexat) trebuie luată în considerare, de asemenea, și creșterea frecvenței de monitorizare.

1. Examinarea cavității bucale și a faringelui pentru observarea modificărilor apărute pe mucoase.
2. Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și cu determinarea plachetelor sanguine.
3. Teste pentru evaluarea funcției hepatice
Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt în cazul în care, pe durata sa, sunt prezente sau apar rezultate anormale persistente sau semnificative ale testelor funcționale hepatice, ale altor investigații neinvazive privind fibroza hepatică sau ale biopsiei hepatice.

La pacienți au fost raportate creșteri temporare ale valorilor transaminazelor de două sau de trei ori față de limita superioară a valorilor normale, cu o frecvență de 13-20%. Creșteri constante ale enzimelor hepatice și/sau scăderea albuminei serice pot constitui indicatori ai hepatotoxicității severe. În cazul unei creșteri persistente a valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau chiar întreruperea tratamentului.

Este posibil ca modificările histologice, fibroza și, mai rar, ciroza hepatică să nu fie precedate de rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice. Există situații, în caz de ciroză, când valorile serice ale transaminazelor sunt normale. Prin urmare, trebuie avute în vedere metodele de diagnosticare neinvazive pentru monitorizarea statusului hepatic, suplimentar față de testele funcționale hepatice. Biopsia hepatică trebuie avută în vedere de la caz la caz, luând în considerare comorbiditățile pacientului, antecedentele medicale și riscurile asociate biopsiei. Factorii de risc pentru hepatotoxicitate includ antecedentele de consum excesiv de alcool etilic, persistența creșterii enzimelor hepatice, antecedentele de afecțiuni hepatice, antecedentele heredocolaterale de afecțiuni hepatice transmisibile genetic, diabetul zaharat, obezitatea, antecedentele de expunere semnificativă la medicamente sau substanțe chimice hepatotoxice, precum și tratamentul cu metotrexat pe o perioadă mare de timp.

Nu trebuie utilizate medicamente hepatotoxice suplimentare în timpul tratamentului cu metotrexat decât dacă este în mod evident necesar. Consumul de alcool etilic trebuie evitat (vezi pct. 4.3 și 4.5). Trebuie efectuată o monitorizare atentă a enzimelor hepatice la pacienții care utilizează concomitent alte medicamente hepatotoxice.

Este necesară precauție suplimentară la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent, deoarece, în cazuri izolate, în timpul tratamentului cu metotrexat, ciroza hepatică s-a dezvoltat fără nicio creștere a valorilor transaminazelor.

4. Monitorizarea funcției renale/valorile serice ale creatininei
Dacă creatinina serică este crescută, doza trebuie redusă. Dacă valorile creatininei serice sunt peste 2 mg/dl tratamentul cu metotrexat nu trebuie efectuat.

În cazul unei funcții renale la limită (de exemplu la vârste înaintate) monitorizarea trebuie efectuată mai frecvent (cu atenție). Acest lucru este aplicabil în cazul în care se administrează medicamente suplimentare care pot afecta eliminarea metotrexatului, pot determina nefrotoxicitate (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sau pot determina tulburări hematopoetice.

5. Chestionarea pacientului cu privire la posibilele disfuncții pulmonare, dacă este necesar, testare funcțională pulmonară.

Note

Din cauza riscului de reacții toxice severe sau chiar letale, pacienții trebuie informați în detaliu de către medic referitor la riscuri (inclusiv semne timpurii și simptome de toxicitate) și la măsurile de siguranță recomandate. Pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea consultării imediate a medicului dacă apar simptomele de intoxicație precum și cu privire la necesitatea monitorizării ulterioare a simptomelor de intoxicație (inclusiv teste de laborator regulate).

Dozele mai mari de 20 mg/săptămână pot fi asociate cu creșterea semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei spinării.

Notă specială

Trebuie evitat contactul metotrexatului cu pielea și mucoasele. În cazul contaminării, părțile corpului în cauză trebuie clătite cu multă apă.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile la animale au arătat că antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul salicilic, determină scăderea secreției tubulare a metotrexatului și, în consecință, cresc efectelor toxice ale acestuia. Cu toate acestea, în studiile clinice în care AINS și acidul salicilic au fost administrate concomitent pacienților cu artrită reumatoidă, nu s-a observat creșterea frecvenței reacțiilor adverse. Tratamentul artritei reumatoide cu astfel de medicamente poate fi continuat în timpul terapiei cu metotrexat cu doză mică, dar numai sub o atentă supraveghere medicală.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) poate determina încetinirea sau inhibarea eliminării renale a metotrexatului și poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de metotrexat cu semne și simptome ale toxicității metotrexatului. În cazul pacienților cu funcție renală afectată se recomandă prudență.

Consumul regulat de alcool etilic și administrarea suplimentară de medicamente hepatotoxice cresc probabilitatea ca metotrexatul să prezinte efecte hepatotoxice.

Pacienții care utilizează alte medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu leflunomidă, azatioprină, sulfasalazină și retinoizi) concomitent cu tratamentul cu metotrexat trebuie monitorizați cu atenție pentru posibila creștere a hepatotoxicității. Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul tratamentului cu Methotrexat Ebewe.

Salicilații, fenilbutazona, fenitoina, barbituricele, tranchilizantele, contraceptivele orale, tetraciclina, derivații de amidopirină, sulfonamidele și acidul p-aminobenzoic deplasează metotrexatul de pe locurile de legare pe albumina serică și cresc astfel biodisponibilitatea acestuia (creștere indirectă a dozei).

Probenecidul și acizii organici slabi pot, de asemenea, să reducă secreția tubulară de metotrexat și astfel să determine o creștere indirectă a dozei.

Antibioticele, cum sunt penicilinele, glicopeptidele, sulfonamidele, și cefalotina pot, în cazuri izolate, să scadă clearance-ul renal al metotrexatului și astfel pot produce creșterea concentrației serice de metotrexat cu toxicitate simultană hematologică și gastro-intestinală.

Ciprofloxacina reduce secreția tubulară renală. Utilizarea metotrexat împreună cu acest medicament trebuie realizată cu atenție.

Antibioticele cu administrare pe cale orală, cum sunt tetraciclina, cloramfenicolul și antibioticele neabsorbabile cu spectru larg pot reduce absorbția intestinală de metotrexat sau să interfereze cu circulația enterohepatică prin inhibarea florei intestinale sau supresia metabolismului bacteriilor.

Sub (pre-)tratament cu substanțe care pot avea reacții adverse care afectează măduva osoasă (de exemplu sulfonamide, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamină), trebuie luat în considerare riscul major de tulburări hematopoietice.

Administrarea concomitentă a metamizolului și metotrexatului poate crește efectul toxic hematologic al metotrexatului, în special la pacienți vârstnici. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată.

Administrarea concomitentă de medicamente care determină deficit de foliați (de exemplu sulfonamide, trimetoprim/sulfametoxazol) poate duce la creșterea toxicității metotrexatului. De aceea, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu deficit preexistent de acid folic.

Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente conținând acid folic sau preparate cu vitamine care conțin acid folic sau derivați, pot afecta eficacitatea metotrexatului.

În cazul administrării concomitente de Methotrexat Ebewe și alte medicamente antireumatice (de exemplu compuși cu aur, penicilamină, hidroxiclorochină, sulfasalazină, azatioprină, ciclosporină), în general nu este de așteptat creșterea efectelor toxice ale metotrexatului.

În cazul asocierii metotrexatului cu sulfasalazina poate să crească eficacitatea metotrexatului prin inhibarea sintezei acidului folic de către sulfasalazină și astfel se poate ajunge la creșterea riscului de reacții adverse; această situație a fost observată în cazuri izolate în cursul câtorva studii clinice.

Metotrexatul poate reduce clearance-ul teofilinei. De aceea, concentrația sanguină de teofilină trebuie monitorizată în cursul administrării concomitente cu metotrexat.

Consumul excesiv de băuturi care conțin cafeină sau teofilină (cafea, băuturi conținând cafeină, ceai negru) trebuie evitat pe durata tratamentului cu metotrexat, deoarece eficacitatea metotrexatului poate fi redusă prin posibilele interacțiuni între metotrexat și metilxantine la nivelul receptorilor adenozinici.

Utilizarea asociată de metotrexat și leflunomidă poate crește riscul de pancitopenie. Metotrexatul determină creșterea concentrației plasmatice de mercaptopurine. Ca urmare, asocierea acestora poate necesita ajustarea dozelor.

Utilizarea protoxidului de azot potențează efectul metotrexatului asupra metabolismului folatului, ducând la creșterea toxicității, cum ar fi forme severe și imprevizibile de mielosupresie și stomatită. Deși acest efect poate fi redus prin administrarea de folinat de calciu, utilizarea concomitentă de protoxid de azot și metotrexat trebuie evitată.

În cursul tratamentului cu metotrexat nu trebuie efectuată vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Trebuie să fiți informați cu privire la interacțiunile farmacocinetice dintre metotrexat, medicamentele anticonvulsivante (concentrații reduse de metotrexat în sânge) și 5-fluorouracil (creșterea $t_{1/2}$ a 5-fluorouracil).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Metotrexat este contraindicat în timpul sarcinii în indicațiile non-oncologice (vezi pct. 4.3). În caz de apariție a sarcinii în timpul tratamentului cu metotrexat și timp de cel puțin șase luni după întreruperea acestuia, se recomandă consilierea medicală cu privire la riscul de efecte dăunătoare asupra copilului asociate cu tratamentul și trebuie efectuate examene ultrasonografice pentru a confirma dezvoltarea normală a fătului.

În studiile efectuate la animale, metotrexat a demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, în special în timpul primului trimestru de sarcină (a se vedea pct. 5.3). S-a demonstrat că metotrexat este teratogenic la om; s-au raportat cazuri de deces fetal, avort și/sau malformații congenitale (de exemplu craniofaciale, cardiovasculare, ale sistemului nervos central și asociate extremităților).

Metotrexat este un agent cu efect teratogen puternic la om, cu o creștere a riscului de avorturi spontane, restricții ale creșterii intrauterine și malformații congenitale în cazul expunerii în timpul sarcinii.

- Avorturile spontane au fost raportate la 42,5% din femeile gravide expuse la tratamentul cu metotrexat în doză mică (<30 mg/săptămână), comparativ cu o rată de 22,5% raportată la pacientele tratate cu alte medicamente decât metotrexat.
- Malformațiile congenitale majore la naștere au apărut la 6,6% din nașterile cu feți vii la femeile expuse tratamentului cu metotrexat în doză mică (mai puțin de 30 mg/săptămână) în timpul sarcinii,

comparativ cu aproximativ 4% din nașterile cu feți vii la pacientele tratate cu alte medicamente decât metotrexat.

Sunt disponibile date insuficiente cu privire la expunerea la metotrexat în timpul sarcinii în doze mai mari de 30 mg/săptămână, însă sunt așteptate rate mai mari ale avortului spontan și ale malformațiilor congenitale.

Au fost raportate sarcini normale dacă se întrerupe tratamentul cu metotrexat înainte de concepție.

Femei cu potențial fertil/Contracepția la femei

Femeile trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu metotrexat, prin urmare trebuie să se utilizeze mijloace eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu metotrexat și timp cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie informate cu privire la riscul malformațiilor asociate cu utilizarea metotrexat și existența oricărei sarcini trebuie exclusă cu certitudine prin măsuri adecvate, de exemplu un test de sarcină. Pe parcursul tratamentului, testele de sarcină trebuie repetate conform cerințelor clinice (de exemplu după orice decalaj al contracepției). Pacientele cu potențial fertil trebuie consiliate cu privire la prevenția sarcinii și metodele de planificare familială.

Contracepția la bărbați

Nu se cunoaște dacă metotrexatul este prezent în materialul seminal. În studiile la animale, metotrexatul a demonstrat genotoxicitate, astfel că riscul efectelor genotoxice asupra spermatozoizilor nu poate fi complet exclus. Datele clinice limitate nu indică o creștere a riscului de malformații sau de avort după expunerea paternă la doze mici de metotrexat (mai mici de 30 mg/săptămână). Pentru doze mai mari, nu există date suficiente pentru a estima riscurile de malformații sau avort după expunerea paternă.

Ca măsuri de precauție, pacienților activi sexual sau partenerelor acestora li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive sigure în timpul tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului cu metotrexat. Bărbații nu trebuie să doneze lichid seminal în timpul tratamentului și timp de 3 luni după întreruperea tratamentului cu metotrexat.

Alăptarea

Deoarece metotrexatul se excretă în laptele matern și poate produce reacții toxice la sugar, tratamentul este contraindicat în timpul perioadei de alăptare (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu metotrexat este absolut necesar în perioada de alăptare, se va întrerupe alăptarea înainte de administrarea medicamentului.

Fertilitatea

Metotrexatul afectează spermatogeneza și ovogeneza și poate duce la scăderea fertilității. La om, s-a raportat că metotrexat poate determina oligospermie, disfuncții menstruale și amenoree. În cele mai multe cazuri aceste reacții au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece pe parcursul utilizării de metotrexat pot să apară reacții adverse la nivelul sistemului nervos central cum sunt fatigabilitate și vertij acestea pot afecta în cazuri izolate capacitatea de a conduce vehicule și/sau de a manevra utilaje (vezi pct. 4.8). Acest lucru este accentuat de asocierea cu alcool.

4.8 Reacții adverse

Apariția și severitatea reacțiilor adverse depinde de mărimea dozelor și frecvența administrării de Methotrexat Ebewe. Totuși, având în vedere că apar reacții adverse severe chiar și la doze mai mici, este absolut necesar ca medicul să monitorizeze pacienții cu regularitate, la intervale scurte.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt reversibile dacă sunt recunoscute precoce. Dacă apar astfel de reacții adverse, doza trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt și instituite măsurile corespunzătoare (vezi pct. 4.9). Terapia cu metotrexat trebuie făcută cu precauție, sub o evaluare atentă a necesității tratamentului și cu o preocupare crescută privind posibila recidivă a toxicității.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența manifestărilor utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Detalii suplimentare sunt prezentate în tabel.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pot să apară următoarele reacții adverse:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Herpes Zoster	Sepsis	Herpes simplex, hepatită	Infecții oportuniste (pot fi letale în unele cazuri), sepsis letal, micoză cu histoplasma și cryptococ, nocardioză, herpes simplex diseminat, infecții determinate de citomegalovirus, incluzând pneumonie, reactivarea unei hepatite B și agravarea unei hepatite C
Tumori benigne, maligne și nespecifica te (incluzând chisturi și polipi)			Cazuri individuale de limfoame ¹			
Tulburări hematologi ce și limfatice		Leucopenie, trombocito penie, anemie	Pancitopenie, agranulocitoză , tulburări hematopoietice .	Anemie megaloblasti că	Cicluri de supresie medulară severă, anemie aplastică, tulburări limfoproliferativ e (a se vedea mai jos „descrierea”)	Limfadenopatie, eozinofilie și neutropenie ² .
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice severe până la șoc anafilactic		Hipogamaglobul inemie	Imunosupresie, febră ³ , vasculită alergică

Tulburări metabolice și de nutriție			Diabet zaharat			
Tulburări psihice			Depresie	Instabilitate emoțională, tulburări tranzitorii ale percepției		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, fatigabilitate, somnolență, parestezii	Hemipareză, vertij, stare de confuzie, convulsii, leucoencefalopatie/encefalopatie (în administrarea parenterală)	Pareză, tulburări de vorbire incluzând disartrie și afazie	Dureri, astenie musculară la nivelul extremităților, modificări ale simțului gustativ (gust metalic), meningită aseptică acută cu meningism (paralizii, vărsături), parestezie/hipoestezie	
Tulburări oculare				Tulburări severe de vedere (vedere încețoșată), disopie (de etiologie necunoscută)	Conjunctivită	
Tulburări cardiace				Hipotensiune arterială	Pericardită, exsudat pericardic, tamponadă pericardică	
Tulburări vasculare			Vasculită (ca simptom toxic sever)	Evenimente tromboembolice ⁴		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Complicații pulmonare determinate de alveolită interstițială/pneumonită și decese în relație cu acestea ⁵	Fibroză pulmonară, exsudat pleural	Faringită, stop respirator	Pneumonie cu <i>Pneumocystis carinii</i> , afecțiuni pulmonare obstructive cronice, Astm bronșic	Hemoragie alveolară pulmonară
Tulburări gastro-intestinale⁶	Pierderea apetitului alimentar, greață, vărsături, dureri	Diaree ⁷	Ulcerații și hemoragii la nivelul tractului gastro-	Enterită, melenă, gingivită	Hematemeză	Peritonită neinfecțioasă

	abdominale, inflamații și ulceratii ale mucoasei bucale și faringiene		intestinal, pancreatită			
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALAT, [GPT], ASAT, [GOT], fosfataza alcalină și bilirubină)		Apariția steatozei, fibrozei și cirozei hepatice ⁸ ; scăderea albuminelor serice.	Hepatită acută și hepatotoxicitate	Necroză hepatică acută	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Exantem, eritem, prurit	Urticarie, fotosensibilitate, accentuarea pigmentării tegumentelor, căderea părului, noduloză, herpes zoster, leziuni dureroase la nivelul placardului psoriazic, reacții toxice severe, erupții herpetiforme pe tegumente, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), reacții de fotosensibilitate	Accentuarea pigmentării unghiilor, oniciliză, acnee, peteșii, echimoze, eritem polimorf, erupții eritematoase cutanate	Paronichie acută, furunculoză, telangiectazii	Vindecare deficitară, descuamarea pielii/dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralгии, mialгии, osteoporoză	Fracturi de stres		Osteonecroza maxilarului (secundar tulburărilor limfoproliferative)
Tulburări renale și			Inflamații și ulceratii la nivelul vezicii	Azotemie	Proteinurie	

ale căilor urinare			urinare (posibil cu hematurie), disurie.			
Sarcina, starea puerperală și condițiile perinatale			Malformații fetale	Avort	Deces fetal	
Sistem de reproducere și afecțiuni ale sânelui			Inflamație și ulceratii ale vaginului	Oligospermie , tulburări menstruale, care se ameliorează la finalul tratamentului	Tulburări ale ovogenezei, spermatogenezei , pierdere a libidoului, impotență, scurgere vaginală, infertilitate	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			După utilizarea intramusculară a metotrexat, reacțiile adverse locale (senzație de arsură) sau afectare (formarea de abcese sterile, distrucția țesutului adipos) pot să apară la nivelul locului de injectare		Febră ⁹	Necroză la locul de injectare, edem

¹ redus într-un număr de cazuri când tratamentul cu metotrexat a fost întrerupt.

² primele semne ale acestor complicații care pun viața în pericol pot fi: febră, dureri în gât, ulceratii la nivelul mucoasei orale, simptome asemănătoare gripei, epuizare puternică, epistaxis și dermatoragie. Utilizarea metotrexat trebuie întreruptă imediat dacă numărul de celule sanguine scade semnificativ.

³ necesită clarificarea septicemiei bacteriene și micotice!

⁴ inclusiv tromboză arterială și cerebrală, tromboflebită, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă retiniană, embolie pulmonară.

⁵ independent de doză și durata tratamentului cu metotrexat.

⁶ dacă diareea sau ulceratiile apar în zona orală și faringiană, poate fi necesară întreruperea tratamentului datorită riscului de perforație gastrointestinală sau enterită hemoragică.

⁷ în special în timpul primelor 24-48 ore după administrarea Methotrexat Ebewe.

⁸ apare frecvent în ciuda monitorizării periodice, valori normale ale enzimelor hepatice.

⁹ administrarea subcutanată a metotrexatului prezintă o bună toleranță locală. Până în prezent au fost observate numai reacții locale moderate, iar numărul acestora a scăzut pe parcursul tratamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Limfom/Tulburări limfoproliferative: au existat rapoarte de cazuri individuale de limfom și alte tulburări limfoproliferative care au apărut într-un număr de cazuri odată cu întreruperea tratamentului cu metotrexat.

Reacțiile adverse observate în cazul utilizării dozelor crescute de metotrexat în oncologie includ:

Mai puțin frecvente: Nefropatie severă, insuficiență renală

Foarte rare: Senzație craniană neobișnuită, orbire temporară/cecitate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

a) Simptome ale supradozajului

Experiența post-marketing a evidențiat că, în general, supradozajul cu metotrexat apare după administrarea orală, dar se poate produce și în cazul administrării intravenoase sau intramusculare. În rapoartele cu privire la supradozarea pe cale orală, doza săptămânală a fost administrată zilnic (ca doză totală sau divizată în mai multe doze unice).

Simptomele supradozajului pe cale orală afectează în principal sistemul hematopoietic și tractul gastrointestinal. Simptomele includ leucocitopenie, trombocitopenie, anemie, pancitopenie, neutropenie, supresie a măduvei osoase, mucozită, stomatită, ulceratii ale cavității bucale, greață, vărsături, ulceratii gastrointestinale și hemoragii gastrointestinale. Unii pacienți nu au prezentat semne de supradozaj.

Există raportări privind decese ca urmare a supradozajului. În aceste cazuri au fost raportate, de asemenea, sepsis, șoc septic, insuficiență renală și anemie aplastică.

b) Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Folinatul de calciu reprezintă antidotul specific pentru neutralizarea reacțiilor adverse toxice ale metotrexatului.

Dacă leucocitele se reduc în cazul dozelor mici de metotrexat, se administrează cât de curând posibil 6-12 mg de folinat de calciu intravenos sau intramuscular, urmat de aceeași doză la interval de 3-6 ore repetată de mai multe ori (cel puțin de 4 ori).

În cazul de supradozaj masiv, pot fi necesare hidratarea și alcalinizarea urinei pentru a preveni precipitarea metotrexatului și/sau a metaboliților săi în tubii renali. S-a dovedit că nici hemodializa și nici dializa peritoneală nu ameliorează eliminarea metotrexatului. S-a raportat că un clearance eficient al metotrexatului poate fi obținut prin hemodializă intermitentă acută, intermitentă, utilizând un dializorul cu flux rapid.

La pacienții diagnosticați cu artrită reumatoidă, poliartrită juvenilă idiopatică poliarticulară, artrită psoriazică sau psoriazis vulgar, administrarea de acid folic sau folinic poate reduce toxicitatea metotrexatului (simptomele gastrointestinale, inflamația mucoasei bucale, alopecie și creșterea valorilor enzimelor hepatice), vezi pct. 4.5. Înainte de a se utiliza medicamente cu acid folic, este recomandată monitorizarea nivelului de vitamină B₁₂, deoarece administrarea acidului folic poate masca un deficit preexistent de vitamină B₁₂, cu precădere la pacienții adulți cu vârsta peste 50 ani.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți Antineoplazici și Imunomodulatori; Imunosupresoare, Alte Imunosupresoare, codul ATC: L04AX03.

Metotrexatul este un antagonist al acidului folic care aparține clasei de medicamente citotoxice cunoscute sub numele de antimetaboliți. Acesta acționează prin inhibarea competitivă a enzimei dihidrofolat-reductaza și, astfel, inhibă sinteza de ADN. Nu s-a stabilit încă dacă eficacitatea metotrexatului în tratamentul psoriazisului, artritei psoriazice și poliartritei cronice, se datorează unui efect antiinflamator sau unui imunosupresiv, precum și măsura în care creșterea concentrației extracelulare a adenozei, indusă de metotrexat, în zonele afectate de inflamație, contribuie la aceste efecte.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea pe cale orală, metotrexatul este absorbit din tractul gastrointestinal. Când se administrează doze mici (7,5 mg/m² până la 80 mg/m² suprafață corporală), valoarea medie a biodisponibilității metotrexatului este de aproximativ 70%, dar sunt posibile variații inter- și intra-individuale semnificative (25%-100%). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1 – 2 ore.

Valorile biodisponibilității în cazul administrării subcutanate, intravenoase și intramusculare sunt similare. Aproximativ 50% din metotrexat se leagă de proteinele plasmatice. În urma distribuirii în țesuturile organismului, se regăsesc concentrații mari sub formă de poliglutamați, în special în ficat, rinichi și splină, care pot persista timp de mai multe săptămâni sau luni. Când se administrează doze mici, metotrexatul trece în fluide în cantități minime; în cazul dozelor mari (300 mg/kg), s-au constatat în fluide concentrații de 4 și 7 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6 – 7 ore și prezintă un grad semnificativ de variabilitate (3 – 17 ore). Timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit de până la 4 ori față de valoarea normală la pacienții care prezintă un “al treilea spațiu” de distribuție (revărsat pleural, ascită). Aproximativ 10% din metotrexatul administrat este metabolizat la nivel intrahepatic. Metabolitul principal este 7-hidroximetotrexat.

Excreția are loc în cea mai mare parte sub formă nemodificată, în special pe cale renală prin filtrare glomerulară și secreție activă în tubii proximali. Aproximativ 5-20% din metotrexat și 1-5% din 7- hidroximetotrexat se elimină pe cale biliară. Există un circuit enterohepatic accentuat.

În caz de insuficiență renală, eliminarea este întârziată semnificativ. Nu este cunoscut gradul de afectare al eliminării în caz de insuficiență hepatică.

Metotrexatul traversează bariera placentară la șobolani și maimuțe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

Studiile cu privire la toxicitatea cronică efectuate la șoareci, șobolani și câini au indicat efecte toxice cum sunt leziuni gastrointestinale, mielosupresie și hepatotoxicitate.

Potențial mutagen și carcinogen

În studiile pe termen lung desfășurate la șobolani, șoareci și hamsteri nu s-a evidențiat un potențial tumorigen al metotrexatului. Metotrexatul induce mutații genetice și cromozomiale atât *in vivo* cât și *in vitro*. Se presupune că metotrexatul are efecte mutagene la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-a evidențiat că utilizarea metotrexatului are efecte teratogene la patru specii de animale (șobolan, șoarece, iepure, pisică). Testele efectuate la maimuțe Rhesus au evidențiat malformații care nu sunt similare cu cele de la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. Vezi pct. 6.6.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a recipientului, vezi pct. 6.3.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Methotrexat Ebewe este disponibil în seringi preumplute cu capacitate de 1,25 ml (cu volum de 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml și 0,875 ml), 2,25 ml (cu volum de 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml și 1,375 ml) și 3,0 ml (cu volum de 1,5 ml) din sticlă incoloră (tip I în conformitate cu Farmacopeea Europeană), cu un capac tip elastomer și un piston din elastomer.

Fiecare cutie conține 1 seringă preumplută cu 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml sau 1,5 ml soluție injectabilă, ace de unică folosință pentru injectare cu sau fără canulă de siguranță și tampoane cu alcool.

Ambalajele multiple conțin 4, 5, 6, 12 sau 30 seringi preumplute (1 seringă preumplută per cutie).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Modalitatea de manipulare și îndepărtare trebuie să corespundă celor pentru alte citostatice, în conformitate cu cerințele locale. Personalul medical aflat în cursul sarcinii nu trebuie să manipuleze și/sau să administreze Methotrexat Ebewe.

Numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie îndepărtată.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7328/2015/01-120

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoire autorizație: Ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025