

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metotrexat Ebewe 10 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție conține 10 mg metotrexat (sub formă de metotrexat disodic 10,97 mg).

Fiecare seringă preumplută a 0,75 ml conține 7,5 mg metotrexat.

Fiecare seringă preumplută a 1 ml conține 10 mg metotrexat.

Fiecare seringă preumplută a 1,5 ml conține 15 mg metotrexat.

Fiecare seringă preumplută a 2 ml conține 20 mg metotrexat.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare ml soluție injectabilă conține sodiu 0,16 mmol (3,8 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede, de culoare galbenă, lipsită de particule libere.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Poliartrită reumatoidă activă, la pacienți adulți,
- Forme severe poliartritice ale artritei juvenile idiopatice (AJI) active (copii cu vârstă mai mare de 3 ani), când răspunsul la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat,
- Forme severe, recalcitrante și dezabilitante de psoriazis, care nu răspund adecvat la alte forme de tratament cum ar fi fototerapia, PUVA sau retinoizii și artrita psoriazică severă la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Atenționări importante referitoare la dozarea metotrexatului:

În tratamentul artritei reumatoide, artritei idiopatice juvenile activă (JIA) și psoriazisului Metotrexat Ebewe (metotrexat) **trebuie utilizat doar o dată pe săptămână**. Erorile de dozare în utilizarea Metotrexat Ebewe (metotrexat) pot duce la reacții adverse grave, inclusiv decesul. Vă rugăm să citiți foarte atent acest punct al rezumatului caracteristicilor produsului.

Metotrexat Ebewe trebuie prescris numai de către medici cu experiență în utilizarea metotrexatului și o înțelegere completă a riscurilor terapiei cu metotrexat. Metotrexat Ebewe se administrează injectabil, o dată pe săptămână.

Trebuie comunicat pacientului în mod explicit că tratamentul cu Metotrexat Ebewe se administrează **numai o dată pe săptămână**.

Medicul trebuie să precizeze o anumită zi din săptămână ca „zi pentru injecție”.

Administrarea de rutină trebuie făcută de personalul medical. Dacă starea clinică permite, în anumite situații, medicul poate decide ca pacientul să-și autoadministreze medicamentul. În aceste cazuri, este obligatorie instruirea detaliată a pacientului, efectuată de către medic, în vederea administrării medicamentului.

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

Doze la pacienți cu artrită reumatoidă:

Se recomandă efectuarea unei doze test, administrată parenteral cu o săptămână înainte de inițierea terapiei, pentru a decela reacțiile adverse idiosincrazice.

Doza inițială recomandată este 7,5 mg metotrexat, o dată pe săptămână, administrată fie subcutanat, fie intramuscular sau intravenos. În funcție de modul individual de manifestare a bolii și de tolerabilitatea manifestată de către pacient, doza inițială poate fi crescută treptat cu câte 2,5 mg pe săptămână. Alternativ, se poate utiliza o doză inițială mai mare. Doza medie săptămânală este de 15 mg - 20 mg de metotrexat. Nu trebuie depășită doza de 25 mg pe săptămână. Totuși, dozele care depășesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special cu supresia măduvei osoase. Răspunsul la tratament este de așteptat după aproximativ 4-8 săptămâni. După ce s-au obținut rezultatele terapeutice dorite, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficientă de întreținere posibilă.

Simptomele pot să reapară după întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Doze la copii (> 3 ani) și adolescenți cu forme poliartritice ale artritei juvenile idiopatice:

Doza recomandată este 10 – 15 mg /m² suprafață corporală (BSA)/săptămână. În cazurile refractare la tratament, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m² suprafață corporală /săptămână.

Cu toate acestea, în cazul creșterii dozei este indicată o creștere a frecvenței monitorizării tratamentului. Din cauza datelor limitate privind administrarea intravenoasă la copii și adolescenți, administrarea parenterală este limitată la injectarea pe cale subcutanată și intramusculară.

Pacienții cu AJI trebuie să se adreseze totdeauna unităților de reumatologie specializate în tratamentul copiilor/adolescenților.

Utilizarea la copii cu vârsta < 3 ani nu este recomandată, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea administrării la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Doza la pacienți cu forme severe de psoriazis vulgar și artrită psoriazică:

Doza inițială recomandată (în raport cu un adult cu greutate corporală medie de 70 kg): Este recomandată o doză test unică de 2,5-5 mg este pentru evaluarea toxicității.

Dacă parametrii de laborator rămân nemodificați 1 săptămână mai târziu, se va continua cu o doză de aproximativ 7,5 mg. Doza este crescută treptat (cu creșteri de 5-7,5 mg pe săptămână), în timp ce se monitorizează parametrii de laborator, până la obținerea unui rezultat optim al tratamentului. În general, nu trebuie depășită o doză săptămânală de 25 mg metotrexat.

După obținerea rezultatului dorit, doza trebuie redusă treptat, pe cât posibil, până la cea mai mică doză de întreținere eficientă pentru fiecare pacient individual.

Răspunsul la terapie apare în general după 4-8 săptămâni. După aceea, terapia este continuată sau întreruptă în funcție de tabloul clinic și modificările parametrilor de laborator.

Pacienți cu insuficiență renală:

Metotrexat Ebewe trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală.

În tabelul următor sunt enumerate dozele recomandate pentru pacienții cu insuficiență renală; datorită variabilității farmacocinetice pronunțate de la o persoană la alta, poate fi necesară o ajustare suplimentară a dozei.

<u>Clearance-ul creatinine (ml / min)</u>	<u>% din doza standard recomandată</u>
<u>> 80</u>	<u>100</u>
<u>~ 60-80</u>	<u>~ 63-75</u>
<u><60</u>	<u>Utilizarea unei terapii alternative</u>

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Dacă este absolut necesar, metotrexatul trebuie administrat cu mare prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă activă sau în antecedente, în special indusă de consumul de alcool etilic. Metotrexatul este contraindicat dacă valorile bilirubinemiei sunt > 5 mg/dl (85,5 μmol/l).

Vârstnici

Trebuie luată în considerare reducerea dozelor la pacienții vârstnici din cauza reducerii funcțiilor hepatice și renale, precum și a scăderii rezervelor de foliați care apar odată cu înaintarea în vârstă.

Utilizarea la pacienți cu al treilea spațiu de distribuție (revărsat pleural, ascită)

Deoarece la pacienții cu al treilea spațiu de distribuție timpul de înjumătățire plasmatică al Metotrexat Ebewe poate fi prelungit de 4 ori față de valoarea normală, pot fi necesare reducerea dozei sau în unele cazuri, întreruperea administrării metotrexatului (vezi pct. 5.2 și 4.4).

Durată și mod de administrare:

Medicamentul este numai pentru o singură utilizare.

Metotrexat Ebewe soluție injectabilă poate fi injectat pe cale intramusculară, intravenoasă sau subcutanată.

La adulți, administrarea intravenoasă trebuie efectuată în bolus.

Vă rugăm, vedeți de asemenea și pct. 6.6.

Durata totală a tratamentului este decisă de către medic.

Soluția injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de utilizare.

Trebuie utilizată numai soluția limpede, lipsită de particule vizibile.

Trebuie evitat orice contact al metotrexatului cu tegumentele sau mucoasele! În caz de contaminare, zona afectată trebuie clătită imediat cu multă apă! Vezi pct. 6.6.

Tratamentul cu Metotrexat Ebewe în poliartrita reumatoidă, artrita juvenilă idiopatică, psoriazisul vulgar sever și artrita psoriazică este pe termen lung.

Poliartrita reumatoidă

Răspunsul la tratament la pacienții cu artrită reumatoidă este de așteptat să apară după 4-8 săptămâni. 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:

Când se face trecerea de la administrarea orală la administrarea parenterală, poate fi necesară o reducere a dozelor, din cauza biodisponibilității variabile 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

Metotrexat Ebewe este contraindicat în:

- hipersensibilitate la metotrexat sau la oricare dintre excipienți prezentați la pct. 6.1,
- insuficiență hepatică severă,
- consum mare de alcool etilic (dependența de alcool sau alte boli cronice hepatice),
- afecțiuni renale severe (clearance-ul creatininei < 60 ml/min, vezi, de asemenea, pct 4.2),
- afecțiuni preexistente ale sistemului hematopoietic,
- imunodeficiență,
- infecții severe, acute sau cronice,
- stomatită, ulcerații ale tractului gastro-intestinal
- sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6),

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Medicul trebuie să specifice ziua de administrare a medicamentului pe prescripția medicală.

Medicul trebuie să se asigure că pacienții înțeleg că metotrexatul trebuie administrat doar o dată pe săptămână.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la importanța administrării medicamentului doar o dată pe săptămână.

Pacienții trebuie informați în mod clar că medicamentul se administrează **o dată pe săptămână**, iar administrarea accidentală zilnică a dozei recomandate de metotrexatului poate duce la apariția unor reacții adverse grave, inclusiv letale (vezi pct. 4.2 și 4.9). În special la vârstnici, au fost raportate decese ca urmare a **utilizării accidentale zilnice a dozei săptămânale**.

Metotrexatul trebuie prescris numai de medici care au o experiență suficientă în tratarea bolii cu metotrexat.

Fertilitate și reproducere

Fertilitate

S-a raportat că metotrexatul a cauzat apariția oligospermiei, disfuncției menstruale și amenoreei, în timpul terapiei la om și pentru o perioadă scurtă după întreruperea tratamentului, și a redus fertilitatea, afectând spermatogeneza și ovogeneza în perioada de administrare - efecte care par a fi reversibile la întreruperea tratamentului.

Teratogenitate – Riscul asupra reproducerii

S-a raportat că metotrexatul produce la om embriotoxicitate, avort și malformații fetale. Prin urmare, aspectele privind efectele posibile asupra reproducerii, avortul și malformațiile congenitale trebuie discutate cu pacientele aflate la vârstă fertilă (vezi pct. 4.6). Absența sarcinii trebuie confirmată înainte de utilizarea metotrexatului. În cazul tratamentului femeilor aflate la vârstă fertilă, măsurile de contracepție eficace trebuie utilizate în timpul tratamentului și cel puțin șase luni după întreruperea acestuia.

Pentru recomandări privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Toxicitate

Psoriazis

Datorită posibilității unor reacții toxice severe (care pot fi letale), metotrexatul trebuie utilizat numai la pacienții cu psoriazis sever, care nu răspund adecvat la alte tratamente.

Pacienții tratați cu metotrexat trebuie monitorizați cu atenție, astfel încât semnele de posibile efecte toxice sau reacții adverse să poată fi detectate și evaluate cât mai repede.

Pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință beneficiile și riscurile posibile (inclusiv semnele precoce și simptomele de toxicitate) ale terapiei cu metotrexat. În plus, aceștia trebuie să fie informați despre necesitatea consultării imediate a medicului dacă apar simptome de intoxicație cât și despre monitorizarea ulterioară a simptomelor de intoxicație (inclusiv teste de laborator).

Înteruperea metotrexatului nu duce întotdeauna la o remisiune completă a reacțiilor adverse.

Metotrexatul este eliminat încet din acumularea patologică a lichidului în cavitățile corporale ("spațiul al treilea"), cum ar fi ascitele sau efuziunile pleurale, ceea ce duce la prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și a toxicității neașteptate. Exfuziile pleurale și ascita trebuie evacuate înainte de inițierea tratamentului cu metotrexat.

Sistemul hematopoietic

Metotrexatul poate suprima hematopoieza, provocând anemie, anemie aplastică, pancitopenie, leucopenie, neutropenie și / sau trombocitopenie. Primele semne de complicații care pot pune viața în pericol pot fi: febră, durere în gât, ulcerații ale mucoasei orale, simptome asemănătoare gripei, epuizare puternică, epistaxie și dermatoragie.

În special în timpul terapiei pe termen lung la pacienții geriatrici s-a raportat **anemie megaloblastică**.

Funcția hepatică

Din cauza potențialului său **efect hepatotoxic**, se recomandă să nu se administreze concomitent un alt medicament hepatotoxic sau medicamente considerate hepatotoxice și se recomandă încetarea consumului de alcool sau reducerea la minim în timpul tratamentului cu metotrexat.

Metotrexatul poate provoca un risc potențial de **hepatită acută** și **hepatotoxicitate cronică** cu potențial letal (fibroză și ciroză), care poate apărea în mod obișnuit numai după o utilizare prelungită. Creșteri acute ale enzimelor hepatice sunt frecvent observate. Acestea sunt de obicei tranzitorii și asimptomatice și nu prezintă semne de boli hepatice ulterioare.

Toxicitatea cronică apare de obicei după o utilizare prelungită (în general, după 2 ani sau mai mult) și după o doză cumulată totală mai mare de 1,5 g. În studiile efectuate la pacienți cu psoriazis s-a constatat că hepatotoxicitatea este asociată cu doza totală cumulată, iar toxicitatea este mărită de abuzul de alcool, obezitate, diabet și vârsta înaintată. Biopsiile hepatice efectuate după utilizarea prelungită au prezentat adesea modificări histologice; de asemenea, raportarea fibrozei și a cirozei.

Reactivarea indusă de metotrexat a infecției cu virusul hepatitei B sau agravarea infecțiilor cu virus hepatitic C, poate avea rezultate letale în unele cazuri. Unele cazuri de reactivare a hepatitei B au apărut după întreruperea tratamentului cu metotrexat. Pentru evaluarea bolii hepatice preexistente clinic la pacienții cu infecție anterioară cu hepatită B sau C, trebuie efectuate teste clinice și de laborator. Ca urmare, tratamentul cu metotrexat se poate dovedi a fi inadecvat pentru unii pacienți.

În plus, în prezența unei infecții cronice inactive, cum ar fi herpes zoster sau tuberculoză, este necesară o atenție deosebită datorită unei posibile reactivări.

La pacienții cu diabet zaharat dependenți de insulină, trebuie să se acorde o atenție sporită, deoarece, în timpul tratamentului cu metotrexat, ciroza hepatică s-a dezvoltat în cazuri izolate fără creșterea intermitentă a transaminazelor.

Funcția renală

Deoarece metotrexatul este excretat în principal la nivel renal, la pacienții cu funcția renală afectată, apar concentrații serice crescute pe termen lung, ceea ce poate duce la reacții adverse grave.

La pacienții cu insuficiență renală (de exemplu pacienții vârstnici), metotrexatul trebuie utilizat cu precauție și în doze mici, din cauza eliminării întârziate a acestuia la nivel renal (vezi pct. 4.2).

Atunci când sunt prezenți factori de risc, cum ar fi disfuncțiile renale, inclusiv insuficiență renală ușoară, nu este recomandată administrarea concomitentă cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene.

Terapia cu metotrexat poate determina deteriorarea funcției renale, cu o creștere a anumitor valori de laborator (creatinină, uree, acid uric seric) care pot determina **insuficiență renală acută** cu oligurie / anurie. Aceasta se datorează, probabil, precipitării metotrexatului și a metaboliților săi în tubulii renali.

Toxicitate gastro-intestinală

Condițiile care conduc la deshidratare, cum ar fi emeză, diaree, stomatită pot crește toxicitatea metotrexatului datorită nivelurilor crescute de metotrexat. În aceste cazuri, trebuie inițiată o terapie de susținere și utilizarea metotrexatului trebuie întreruptă până la încetarea simptomelor.

Dacă apare stomatita ulcerativă sau diareea, hematemeza, scaun de culoare neagră sau prezența sângelui în scaun, tratamentul trebuie întrerupt, deoarece poate să apară enterita hemoragică și decesul datorat perforării intestinale.

Sistem imunitar

Din cauza efectului său asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate induce rezultate false ale vaccinurilor și ale testelor de laborator (proceduri imunologice pentru înregistrarea reacției imune). Vaccinările în timpul tratamentului cu metotrexat pot fi ineficiente.

Datorită riscului crescut de infecție, vaccinurile care conțin vaccinuri vii nu trebuie utilizate în timpul tratamentului cu metotrexat.

Funcția pulmonară

Se recomandă o atenție specială la pacienții cu **funcție pulmonară afectată**.

Urmatoarele simptome pot apărea în timpul tratamentului cu metotrexat și pot fi semne ale unor afecțiuni grave cu potențial letal: **complicații pulmonare, revărsare pleurală, alveolita sau pneumonie** cu simptome cum ar fi tuse uscată, febră, stare generală de rău, tuse, durere toracică, dispnee, hipoxemie și infiltrate pulmonare observate pe radiografia toracică sau pneumonie nespecifică.

Biopsiile biologice au furnizat descoperiri diferite (de exemplu, edem interstițial, infiltrate mononucleare sau granulome fără cazeificare).

La suspiciunea acestor complicații, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt imediat și este necesară o investigație aprofundată, excluzând infecțiile și tumorile.

Bolile pulmonare induse de metotrexat pot să apară în orice moment al tratamentului, nu au fost întotdeauna complet reversibile și au fost raportate la doze mici de 7,5 mg pe săptămână.

În plus, s-a raportat hemoragie alveolară pulmonară atunci când s-a administrat metotrexat în indicații reumatologice sau corelate cu acestea. Acest eveniment poate fi, de asemenea, asociat cu vasculita și alte comorbidități. Investigațiile trebuie să fie luate în considerare atunci când se suspectează că hemoragia alveolară pulmonară confirmă diagnosticul.

În timpul tratamentului cu metotrexat, pot apărea **infecții oportuniste** letale, inclusiv pneumonia cu *pneumocystis-jirovecii*. La pacienții care prezintă simptome pulmonare, trebuie luată în considerare și posibilitatea apariției pneumoniei cu *pneumocystis-jirovecii*.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate reacții cutanate grave, ocazional letale, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell) după administrarea unică sau continuă de metotrexat.

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 sau arsuri solare poate reapărea în timpul tratamentului cu metotrexat (reacție de reactivare). Leziunile psoriazice se pot exacerba în timpul iradierii UV și a administrării concomitente de metotrexat.

Tumori

Apariția de limfoame maligne a fost raportată mai puțin frecvent în timpul utilizării metotrexatului în doze reduse; s-au diminuat în unele cazuri după întreruperea tratamentului cu metotrexat. În cazul apariției limfoamelor, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt și numai dacă limfomul nu scade, trebuie inițiată o terapie adecvată.

Sistemul nervos

Administrarea intravenoasă a metotrexatului poate determina **encefalită acută** și **encefalopatie acută** cu rezultate letale.

S-au raportat cazuri de **leucoencefalopatie** la pacienții care au primit metotrexat pe cale orală.

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.

Folosirea acidului folic

Deficitul de folat poate crește toxicitatea metotrexatului (vezi pct. 4.5).

Utilizarea acidului folic sau a acidului folinic poate reduce toxicitatea metotrexatului (simptome gastro-intestinale, stomatită, alopecie și creșterea enzimelor hepatice).

Înainte de a lua preparate pe bază de acid folic, se recomandă verificarea nivelului de vitamina B12, deoarece aportul de folat poate masca deficiența de vitamina B12, în special la adulții cu vârsta peste 50 de ani.

Examinări recomandate și măsuri de siguranță:

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu metotrexat. Monitorizarea include hidratarea adecvată, alcalinizarea urinei, determinarea nivelului de metotrexat seric și evaluarea funcției renale, pentru a detecta rapid simptomele de intoxicație.

Înainte de inițierea terapiei se evaluează:

- Hemoleucograma completă cu formula leucocitară
- Enzimele hepatice (ALT [GPT], AST [GOT]), bilirubina
- Albumina serică
- Radiografia toracică dacă este necesar
- Teste ale funcției pulmonare dacă este necesar
- Teste ale funcției renale (dacă este necesar clearance-ul creatininei)
- Dacă este indicat din punct de vedere clinic, se va exclude tuberculoza
- Serologie hepatită (A, B, C)

În cursul terapiei (săptămânal în primele două săptămâni, apoi la interval de două săptămâni în prima lună, apoi în funcție de numărul de leucocite și de stabilitatea pacientului aproximativ în fiecare lună: În cazul creșterii dozelor trebuie luată în considerare creșterea frecvenței monitorizării (spre exemplu datorită deshidratării, toxicității crescute a metotrexatului).

1. Examinarea cavității bucale și a faringelui pentru observarea modificărilor apărute pe mucoase.
2. Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și cu determinarea plachetelor sanguine.

Tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt imediat dacă apare o scădere semnificativă a globulelor sanguine.

3 . Monitorizarea enzimelor hepatice:

S-au raportat creșteri tranzitorii ale transaminazelor, de două până la de trei ori, cu o frecvență de 13-20% dintre pacienți. Acesta nu este, de obicei, un motiv pentru schimbarea regimului de tratament. Anomaliile persistente ale enzimelor hepatice și / sau scăderea albuminei serice pot fi indicative pentru hepatotoxicitate severă.

Diagnosticul pe baza valorilor enzimelor hepatice nu permite o predicție corectă a dezvoltării unei hepatotoxicități morfologice detectabile, adică chiar și în cazul transaminazelor normale, fibroza hepatică poate fi identificată doar histologic sau mai rar poate fi prezentă și hepatocirhoza.

Dacă persistă creșterea valorilor enzimelor hepatice, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. La pacienții cu insuficiență hepatică persistentă, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt definitiv. Pentru cele mai severe forme de psoriazis, consultați și punctul 4 "Biopsia hepatică".

4. Biopsia hepatică:

Tratamentul nu trebuie instituit 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 serice ale transaminazelor de două sau de trei ori față de limita superioară a valorilor normale, cu o frecvență de 13-20%. Creșteri constante ale valorilor serice 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 valorilor serice ale 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 valorilor serice ale 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 se poate dezvolta fără nicio creștere a valorilor serice ale transaminazelor.

5. Monitorizarea funcției renale / valorile serice ale creatininei

Funcția renală trebuie monitorizată prin teste funcționale renale și analize de urină.

Dacă valorile creatininei serice sunt crescute, doza trebuie redusă. La valori ale creatininei de peste 2 mg / dl și cu o rată a clearanului creatininei serice mai mică de 60 ml / min, nu trebuie efectuat niciun tratament cu metotrexat.

În cazurile de posibilă insuficiență renală (de exemplu la pacienții vârstnici), este necesară o monitorizare mai atentă. Acest lucru se aplică în mod deosebit la administrarea concomitentă de medicamente care afectează excreția metotrexatului, provoacă leziuni renale (de exemplu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sau care pot duce la tulburări hematopoietice.

6. Evaluarea sistemului respirator

Investigarea pacientului cu privire la posibilele disfuncții pulmonare, evaluarea funcției pulmonare atunci când este suspectată o boală pulmonară (de exemplu, pneumonie interstițială) mai ales dacă există valori de referință relevante de la prima examinare.

Sunt necesare verificări mai frecvente

- în faza inițială de tratament
- când doza este schimbată
- în timpul episoadelor cu risc crescut de creștere a nivelului sanguin al metotrexatului (de exemplu, deshidratare, afectare a funcției renale, doze suplimentare sau crescute de medicamente administrate concomitent, cum ar fi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene).

Utilizare la vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie examinați la intervale scurte pentru semnele precoce de toxicitate. Doza de metotrexat trebuie adaptată datorită vârstei mai mari și funcției hepatice și renale reduse (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, metotrexatul trebuie introdus și monitorizat numai de către specialiști cu experiență suficientă în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor în cauză.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea oxidului de azot potențează efectul metotrexatului asupra folatului, ducând la creșterea toxicității, cum ar fi mielosupresia severă neprevăzută și stomatita. Deși acest efect poate fi redus prin administrarea de folinat de calciu, utilizarea concomitentă de protoxid de azot și metotrexat trebuie evitată.

L-asparaginaza antagonizează efectele metotrexatului în timpul administrării concomitente cu metotrexat.

În experimentele pe animale, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul salicilic, au determinat reducerea secreției tubulare de metotrexat și, în consecință, au crescut efectele sale toxice.

Prin urmare, administrarea acestor medicamente concomitent cu doze mici de metotrexat trebuie utilizată cu precauție. Au fost raportate efecte secundare grave, incluzând decese, supresia puternică și bruscă a măduvei osoase, anemia aplastică și toxicitate gastrointestinală, în cazul utilizării concomitente a AINS și metotrexat, în special la doze mari.

În prezența factorilor de risc, de exemplu funcția renală compromisă, utilizarea concomitentă a AINS și a metotrexatului nu este recomandată.

Utilizarea combinată a metotrexatului cu DMARD (de exemplu, sărurile de aur, penicilamină, hidroxiclorochină, sulfasalazină, azatioprină, ciclosporină) nu a fost studiată și nu poate fi exclusă o creștere a toxicității metotrexatului.

Administrarea concomitentă cu **inhibitori ai pompei de protoni** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) poate duce la eliminarea renală întârziată sau inhibată a metotrexatului și poate duce la creșterea valorilor plasmatiche ale metotrexatului cu semne clinice și simptome de toxicitate. La pacienții cu insuficiență renală trebuie luate măsuri de precauție.

Hepatotoxicitatea metotrexatului poate fi crescută în timpul consumului regulat de alcool sau la administrarea altor medicamente hepatotoxice, de ex. **azatioprină, leflunomidă, retinoizi**,

sulfasalazină. Pacienții care iau în plus medicamente hepatotoxice trebuie monitorizați cu atenție.

Consumul de alcool trebuie evitat în timpul tratamentului cu metotrexat.

Următoarele medicamente pot crește biodisponibilitatea metotrexatului (creșterea indirectă a dozei) și pot determina creșterea toxicității sale din cauza **deplasării metotrexatului legat de proteinele plasmatiche**: derivații de amidopirină, acidul para-aminobenzoic, barbituricele, doxorubicina, contraceptivele orale, fenilbutazona, fenitoina, probenecidul, salicilații, sulfonamidele, tetraciclina, tranchilizantele, sulfonilureele, penicilinele, pristinamicina și cloramfenicolul. Utilizarea concomitentă cu metotrexat trebuie monitorizată cu atenție.

Următoarele medicamente pot determina o **reducere a secreției tubulare** și, în consecință, creșterea toxicității metotrexatului (prin creșterea indirectă a dozei), în special la doze mici: acid para-aminohipuric, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, probenecid, salicilați, sulfonamide și alți acizi organici slabi. Prin urmare, utilizarea concomitentă cu metotrexat trebuie monitorizată cu atenție. **Penicilinele și sulfonamidele** pot, în cazuri individuale, să reducă clearance-ul renal al metotrexatului, astfel încât pot apărea concentrații serice crescute de metotrexat cu toxicitate hematologică și gastro-intestinală simultană.

Secreția renală tubulară este redusă de **ciprofloxacină**. Utilizarea metotrexatului cu acest medicament trebuie monitorizată cu atenție.

Antibioticele orale cum ar fi tetraciclina, cloramfenicolul și antibioticele non-absorbabile cu spectru larg pot reduce absorbția intestinală a metotrexatului sau pot interfera cu circulația enterohepatică datorită inhibării florei intestinale sau suprimării metabolismului bacterian.

Sub (pre-) **tratament cu medicamente care pot avea efecte adverse asupra măduvei osoase** (de exemplu, derivații de amidopirină, cloramfenicol, fenitoină, pirimetamină, sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol, citostatice), trebuie luată în considerare posibilitatea apariției tulburărilor hematopoietice marcate cauzate de tratamentul cu metotrexat.

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 cu **medicamente care determină deficiență de folat (de exemplu sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol)** poate duce la creșterea toxicității metotrexatului. Prin urmare, trebuie să se acorde o atenție deosebită prezenței deficitului de acid folic.

Pe de altă parte, administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin **acid folinic sau a preparatelor cu vitamine care conțin acid folic sau derivați**, poate afecta eficacitatea metotrexatului.

Deși combinația dintre metotrexat și **sulfasalazină** poate crește eficacitatea metotrexatului prin inhibarea sintezei acidului folic de către sulfasalazină, rezultând creșterea riscului de reacții adverse, acestea au fost observate numai la câte un singur pacient în cadrul mai multor studii.

Metotrexatul poate reduce clearance-ul **teofilinei**. De aceea, concentrațiile sanguine de teofilină trebuie monitorizate atunci când se administrează concomitent cu metotrexat.

Utilizarea excesivă a **băuturilor care conțin cafeină sau teofilină** (cafea, băuturi răcoritoare care conțin cafeină, ceai negru) trebuie evitată în timpul tratamentului cu metotrexat, deoarece eficacitatea metotrexatului poate fi redusă din cauza posibilei interacțiuni între metotrexat și metilxantine la nivelul receptorilor de adenosină.

Utilizarea combinată a metotrexatului și a **leflunomidei** poate crește riscul de pancitopenie.

Metotrexatul conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice de **mercaptopurine**. Prin urmare, combinația dintre acestea poate necesita ajustarea dozelor.

În administrarea concomitentă de **triamteren** și metotrexat au fost raportate supresia măduvei osoase și niveluri scăzute ale folatului.

Amiodarona a determinat ulcerarea leziunilor cutanate la pacienții care au primit metotrexat pentru tratamentul psoriazisului.

La unii pacienți cu psoriazis s-a raportat cancer de piele la administrarea de metotrexat și **terapia cu PUVA**.

Radioterapia efectuată pe parcursul tratamentului cu metotrexat poate crește riscul de necroză a țesuturilor moi sau a oaselor.

În timpul tratamentului cu metotrexat, nu trebuie efectuată **vaccinarea cu vaccinuri vii** (vezi pct. 4.4).

S-a demonstrat că administrarea concomitentă a **levetiracetamului** cu metotrexat scade clearance-ul metotrexatului, ducând la creșterea/prelungirea concentrației de metotrexat din sânge până la niveluri potențial toxice. Nivelul metotrexatului și al levetiracetamului din sânge trebuie monitorizat cu atenție la pacienții tratați concomitent cu cele două medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu metotrexat și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul terapiei și cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea tratamentului femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la riscul malformațiilor asociate cu metotrexat și trebuie să excludă existența unei sarcini prin măsuri adecvate, de exemplu teste de sarcină. În timpul tratamentului testele de sarcină trebuie repetate conform recomandărilor clinice (de exemplu după orice eroare legată de măsurile de contracepție). Femeile cu potențial fertil trebuie consiliate cu privire la prevenția sarcinii și planificare.

Contracepția la bărbați

Nu se cunoaște dacă metotrexatul este prezent în spermă. În studiile la animale s-a demonstrat că metotrexatul este genotoxic, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi exclus. Datele clinice limitate nu indică un risc crescut de malformații sau avort după expunerea tatălui la doze mici de metotrexat (mai mici de 30 mg/săptămână). După expunerea tatălui la doze mai mari, nu există date suficiente pentru a estima riscurile de malformații sau avort.

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

Sarcina

Metotrexat Ebewe este contraindicat în timpul sarcinii în indicațiile non-oncologice (vezi pct 4.3). În caz de apariție a sarcinii în timpul tratamentului și după 6 luni de la inițiere, se recomandă evaluare 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 metotrexatul este teratogen 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).

Metotrexatul are un efect teratogen marcat la om, determinând un risc crescut de avorturi spontane, restricție de creștere intrauterină și malformații congenitale, în cazul expunerii în timpul sarcinii.

- Avorturile spontane au fost raportate la 42,5% dintre femeile gravide expuse la doze mici de metotrexat (<30 mg/săptămână), comparativ cu o rată de 22,5% raportată la pacientele tratate cu medicamente, altele decât metotrexat.
- Malformațiile congenitale majore au apărut la 6,6% dintre nou-născuții vii ai gravidelor expuse la doze mici de metotrexat (<30 mg/săptămână), comparativ cu aproximativ 4% la pacientele tratate cu medicamente, altele decât metotrexat.

Sunt disponibile date insuficiente pentru expunerea la metotrexat în timpul sarcinii la doze mai mari de 30 mg/săptămână, dar sunt așteptate procente mai mari de avorturi spontane și malformații congenitale.

Când tratamentul cu metotrexat a fost întrerupt înainte de concepție, s-au raportat sarcini normale.

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, trebuie întreruptă alăptarea înainte de tratament.

Fertilitatea

Metotrexatul afectează spermatogeneza și ovogeneza și poate să scadă fertilitatea. La om, s-a raportat că metotrexatul poate determina oligospermie, tulburări 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, în timpul utilizării metotrexatului, pot apărea reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi oboseală și vertij, capacitatea de a conduce vehicule și / sau de a folosi utilaje poate fi afectată în cazuri izolate (vezi pct. 4.8). Acest lucru se aplică într-o măsură mai mare în combinație cu alcoolul.

4.8 Reacții adverse

Incidența și severitatea reacțiilor adverse depind de obicei de valorile dozelor și frecvența administrării de metotrexat. Având în vedere că reacțiile adverse pot să apară chiar și la doze mici, în orice moment pe parcursul tratamentului, este absolut necesar ca medicul să monitorizeze pacienții cu regularitate, la intervale scurte.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt reversibile dacă sunt recunoscute precoce. Cu toate acestea, unele reacții adverse menționate mai jos pot conduce la deces în cazuri foarte rare. Dacă apar astfel de reacții adverse, doza trebuie redusă sau terapia trebuie întreruptă, în funcție de severitatea simptomelor și trebuie instituite măsurile corespunzătoare (vezi pct. 4.9). Terapia cu metotrexat trebuie administrată cu precauție, sub o evaluare atentă a necesității tratamentului și cu o preocupare crescută privind posibila recidivă a toxicității.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt trombocitopenia, leucopenia, cefalee, vertij, tuse, pierderea apetitului, diaree, dureri abdominale, greață, vărsături, stomatită ulcerativă (în special în primele 24-48 de ore după administrarea metotrexatului) creștere a valorilor enzimelor hepatice și a bilirubinei, alopecie, scăderea clearance-ului creatininei, oboseală și stare de rău.

Stomatita ulcerativa este de obicei primul semn de toxicitate

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizându-se următoarele convenții:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/1000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări *		Herpes zoster	Infecții oportuniste (pot fi letale în unele cazuri)	Sepsis (inclusiv letal)	Herpes simplex, hepatită, histoplasmoză, criptococoză, infecție cu citomegalovirus (inclusiv	Pneumonie, reactivarea infecției cu virusul hepatitei B și agravarea infecției cu

					pneumonie), herpes simplex diseminat, nocardioză, pneumonie cu <i>pneumocystis-jiroveci</i> *	virusul hepatitei C
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			Limfoame maligne*			Cancer de piele (vezi și secțiunea 4.5)
Tulburări hematologice și limfatice *	Leucopenie, trombocitopenie	Anemie, pancitopenie, mielosupresie, agranulocitoză		Anemie megaloblastică	Anemie aplastică, eozinofilie, neutropenie, limfadenopatia (parțial reversibilă), afecțiunile limfoproliferative (vezi "descriere" de mai jos).	
Tulburări ale sistemului imunitar *			Reacții alergice, care pot ajunge până la șoc anafilactic, imunosupresie		Hipogamaglobulinemie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Diabet zaharat			
Tulburări psihice			Depresie	Tulburări ale dispoziției, tulburări de percepție tranzitorii		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, vertij	Somnolență, parestezii	Hemipareză, confuzie, convulsii, leucoencefalopatie/encefalopatie*	Pareză, tulburări de vorbire, inclusiv dizartrie și afazie	Durerea și miastenie la extremități, disgeuzie (gust metalic), meningită aseptică acută, meningism (paralizie, vărsături), sindromul nervului cranian, parestezie/hipoestezie	Neurotoxicitate, arahnoidita, paraplegie, amorțire, ataxie, demență, creșterea presiunii fluidului cefalorahidian

Tulburări oculare		Conjunctivită		Tulburări vizuale (parțial severe), tromboză venoasă retiniană	Edem periorbital, blefarită, epiforă, fotofobie, orbire tranzitorie, pierderea vederii	Retinopatie
Tulburări cardiace					Pericardită, efuziunea pericardică, tamponada pericardică	
Tulburări vasculare			Vasculită, vasculită alergică	Hipotensiune arterială, evenimente trombotice (incluzând tromboză cerebrală și arterială, tromboflebite, tromboza venelor profunde)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Complicații pulmonare determinate de alveolita interstițială/pneumonită și decese în relație cu acestea (independent de doză și durata tratamentului cu metotrexat).	Fibroza pulmonară, efuziune pulmonară	Faringită, dificultăți respiratorii, embolism pulmonar	Boala pulmonară interstițială cronică, reacții asemănătoare astmului bronșic cu tuse, dispnee, constatări patologice în testul funcției pulmonare	Hipoxie, Hemoragie alveolară pulmonară
Tulburări gastro-intestinale *	Pierdere a apetitului alimentar, diaree (în special în cursul primelor 24-48 ore după administrare a de metotrexat), greață, vărsături, dureri abdominale, inflamații și		Ulcerații și hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal, pancreatită	Enterită, melenă, gingivită	Hematemeză,	Peritonită non-infecțioasă, megacolon toxic, perforație intestinală, glosită

	ulcerații ale mucoasei bucale și faringiene (în special în cursul primelor 24-48 ore după administrare a de metotrexat					
Tulburări hepatobiliare (vezi de asemenea notele privind biopsia hepatică la pct. 4.4).	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină și bilirubină)		Hepatotoxicitate, steatoză hepatică, fibroză hepatică cronică și hepatociroză, scăderea albuminei serice	Hepatită acută	Necroză hepatică acută, degenerare hepatică acută, insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Exantem, eritem, prurit, ulcerații cutanate	Ca fenomene toxice severe: erupție herpetiformă a pielii, sindrom Stevens-Johnson *, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell) *, urticarie, pigmentare pronunțată a pielii, noduloză, perturbarea vindecării rănilor, leziuni dureroase ale plăcilor psoriazice, reacții de fotosensibilitate	Acnee, peteșii, echimoze, eritem polimorf, erupții cutanate eritematoase, modificări pigmentare ale unghiilor, onicoliză.	Paronichie acută, furunculoză, telangiectazii.	Reacție medicament oasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), dermatită, descumare a pielii/dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralгии, mialгии, osteoporoză	Fracturi de stres		Osteonecroză, osteonecroza maxilarului (secundară tulburărilor

						limfoproliferative)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Scăderea clearance-ului creatininei		Nefropatie, insuficiență renală, cistită cu ulceratii (posibil cu hematurie), tulburare de golire a vezicii urinare, disurie, oligurie, anurie	Hiperuricemia, concentrații crescute de uree și creatinină, azotemie	Proteinurie Hematurie	
Sarcină, lehoz și condiții perinatale			Malformații fetale	Avort	Moarte fetală	
Tulburări ale aparatului genital și sânilor			Inflamații și ulceratii ale vaginului	Oligospermie tranzitorie, tulburări menstruale tranzitorii	Ovogeneză / spermatogeneză perturbată *, infertilitate *, tulburări de ciclu menstrual, pierderea libidoului, impotență, ginecomastie, scurgeri vaginale	Disfuncție urogenitală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie		Pirexie			Dureri în piept, frisoane, necroză la locul injectării, edem

* Pentru reacții adverse grave, vezi pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Limfom/Tulburări limfoproliferative: au existat rapoarte de cazuri individuale de limfom și alte tulburări limfoproliferative, care au apărut odată cu întreruperea tratamentului.

Atunci când metotrexatul este administrat intramuscular, reacțiile adverse locale (senzație de arsură) sau afectarea țesuturilor locale (formarea de abcese sterile sau distrugerea țesutului adipos) pot să apară frecvent. Administrarea subcutanată a metotrexatului este de obicei bine tolerată local. Pe parcursul tratamentului s-au observat numai reacții cutanate locale ușoare ce s-au redus în intensitate.

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 după comercializare a arătat că supradozajul cu metotrexat a apărut, în general, după administrarea orală, dar și după administrarea intravenoasă sau intramusculară. În rapoartele privind supradozajul oral, doza săptămânală a fost luată din greșeală zilnic (sub formă de doză totală sau divizată în mai multe doze).

Simptomele supradozajului vizează în principal sistemul hematopoietic și gastrointestinal. Simptomele includ leucopenie, trombocitopenie, anemie, pancitopenie, neutropenie, supresie a măduvei osoase, mucozită, stomatită, ulcerații ale cavității bucale, greață, vărsături, ulcerații gastrointestinale și sângerări gastrointestinale. Unii pacienți nu au prezentat semne de supradozaj.

Există raportări privind decese ca rezultat al supradozajului. În aceste cazuri s-au raportat și sepsis, șoc septic, insuficiență renală și anemie aplastică.

b) Tratamentul supradozajului

Folinatul de calciu constituie antidotul specific pentru neutralizarea efectelor toxice ale metotrexatului.

Dacă leucocitele scad la doze mici de metotrexat, se poate injecta, de exemplu, 6-12 mg folinat de calciu, intravenos sau intramuscular cât mai curând posibil, administrarea de folinat se repetă de mai multe ori (cel puțin de 4 ori) cu aceleași doze, la intervale de 3-6 ore.

Cu creșterea intervalului de timp dintre utilizarea metotrexatului și a folinatului de calciu, eficacitatea celui din urmă scade. Pentru determinarea dozei și duratei optime a utilizării folinatului de calciu, este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metotrexat.

În cazul unui supradozaj masiv, poate fi necesară hidratare și alcalinizarea urinei, pentru a preveni precipitarea metotrexatului și/sau a metaboliților săi în tubii renali.

În cazul în care intoxicația este cauzată de o eliminare considerabil întârziată (nivelurile de ser de metotrexat), de ex. ca urmare a insuficienței renale acute, pot fi luate în considerare hemodializa și / sau hemoperfuzia.

S-a raportat că se poate realiza un clearance eficient al metotrexatului prin hemodializa acută, intermitentă, utilizându-se dializorul cu flux înalt.

S-a demonstrat că nici hemodializa, nici dializa peritoneală nu au îmbunătățit eliminarea metotrexatului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, cod ATC: L04AX03

Metotrexatul este un antagonist al acidului folic, care aparține clasei de cunoscute sub numele de antimetaboliți. Este parțial preluat printr-un sistem de transport activ pentru acid folic redus în celulă și legat ferm acolo. Acesta acționează prin inhibarea competitivă a enzimei dihidrofolat-reductază, inhibând astfel sinteza de ADN și ARN. Nu s-a stabilit încă dacă eficacitatea metotrexatului în tratamentul artritei reumatoide se datorează unui efect antiinflamator sau unui imunosupresiv.

Dihidrofolatul trebuie redus la tetrahidrofolat de această enzimă înainte de a putea fi folosit ca purtător pentru grupele C1 în sinteza nucleotidelor purinice și timidilatelor. Prin urmare, metotrexatul produce o acumulare de folați celulari și inhibă sinteza ADN-ului, refacerea ADN-ului și replicarea celulelor. Sinteza timidilatului este inhibată de concentrații extracelulare de metotrexat liber de la 10^{-8} mol/l și

sinteza purinei de la 10^{-7} mol/l. Afinitatea dihidrofolat-reductazei pentru metotrexat este semnificativ mai mare decât afinitatea sa pentru acid folic sau acid dihidrofolic, astfel încât chiar și cantități mari de acid folic administrate la aceeași cantitate de metotrexat nu inversează efectele metotrexatului. În plus, metotrexatul pare să provoace o creștere a deoxadenozinei trifosfat intracelular, despre care se crede că inhibă reducerea ribonucleotidelor și polinucleotida ligaza, o enzimă implicată în sinteza și repararea ADN-ului. Proliferarea activă a țesuturilor, cum ar fi celulele maligne, măduva osoasă, celulele fetale, mucoasa orală și intestinală, spermatogonia și celulele vezicii urinare sunt, în general, mai sensibile la acest efect al metotrexatului.

În psoriazis, rata de producție a celulelor epiteliale ale pielii este mult crescută față de pielea normală. Această rată de proliferare diferențială constituie baza utilizării metotrexatului pentru controlul procesului psoriatic

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrare pe cale orală, metotrexatul este absorbit din tractul gastrointestinal. Când se administrează doze reduse ($7,5 \text{ mg/m}^2$ până la 80 mg/m^2 suprafață corporală), valoarea medie a biodisponibilității este de aproximativ 70%, deși sunt posibile variații inter-individuale 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.

După administrare intramusculară, este absorbit rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă înregistrată a fost la 0,25-2 ore.

Distribuția

După administrarea intravenoasă, volumul inițial de distribuție este de aproximativ $0,18 \text{ l / kg}$ (18% din greutatea corporală) și în condiții de echilibru de aproximativ $0,4\text{-}0,8 \text{ l / kg}$ (40-80% din greutatea corporală). Metotrexatul se află în competiție cu folații reduși pentru celulele purtătoare care mediază transportul transmembranar activ. La concentrații serice de peste $100 \text{ } \mu\text{mol/l}$, difuziunea pasivă devine calea principală de transport, prin care se pot realiza concentrații intracelulare eficiente. Aproximativ 50% din metotrexat se leagă de proteinele plasmatice. Metotrexatul atinge cele mai mari concentrații la nivelul rinichilor, vezicii biliare, splinei, ficatului, pielii și în intestinul gros și subțire. Metotrexatul trece lent în așa-numitul „al treilea spațiu” (revărsatul pleural și ascită) și este eliberat cu această întârziere (ceea ce poate duce la o posibilă creștere a toxicității). Metotrexatul trece în LCR numai în cantități minime în doze mici. La doze mari (300 mg/kg corp), au fost măsurate în LCR concentrații între 4 și $7 \text{ } \mu\text{g/ml}$.

Niveluri scăzute de metotrexat au fost găsite în salivă și în laptele matern și, de asemenea, trece și prin bariera placentară.

Biotransformarea

La doze mici, metotrexatul nu pare a fi supus unei metabolizări semnificative. În doze mari, metotrexatul este metabolizat intrahepatic la 7-hidroxi-metotrexat și acid 2,4-diamino-10-metilpteroic, precum și intracelular la poliglutamat de metotrexat, care poate fi retransformat de enzimele hidrolaze în metotrexat. Metaboliții poliglutamatului sunt inhibitori ai dihidrofolat reductazei și timidilat-sintetazei. Cantități mici de poliglutamat de metotrexat pot rămâne în țesut mai mult timp. Reținerea și acțiunea prelungită a acestor metaboliți activi variază între diferite celule, țesuturi și tumori.

Timpul de înjumătățire final este de aproximativ 3-10 ore când se utilizează doze de metotrexat $[\leq 30 \text{ mg / m}^2 \text{ KOF (suprafața corpului)]$. În terapia cu doze mari, timpul de înjumătățire final este de 8-15 ore.

Pacienții pediatriци care au primit metotrexat pentru artrita juvenilă idiopatică ($3,75\text{-}26,2 \text{ mg / m}^2 \text{ KOF}$) au avut un timp de înjumătățire plasmatică final de 0,9-2,3 ore.

Eliminarea

Eliminarea metotrexatului se face în principal la nivel renal prin filtrare glomerulară și secreție activă în tubii proximali și depinde de concentrația și tipul de aplicare. După administrarea intravenoasă, 80-90% din doza administrată este excretată nemetabolizată în urină în 24 de ore. Eliminarea biliară este limitată la maximum 10% din doza administrată. Metotrexatul este supus unei circulații enterohepatice

pronunțate, astfel încât maximum de 10% din doza administrată este excretată prin fecale. După administrarea intravenoasă, metotrexatul este eliminat după câteva minute de distribuție în timpul unei a doua faze de 12-24 ore, cu o durată de înjumătățire plasmatică de 2-3 ore și în timpul celei de-a treia faze cu o perioadă de înjumătățire plasmatică de 12-24 ore. Dacă funcția renală este afectată, se poate preconiza eliminarea întârziată, ceea ce poate duce la efecte secundare severe. S-a găsit o corelație bună între clearance-ul metotrexatului și clearance-ul endogen al creatininei. Clearance-ul total al metotrexatului mediu este de 12 l/h, dar variază mult și este, în general, scăzut la doze mai mari. Eliminarea întârziată este una dintre principalele cauze ale toxicității metotrexatului. În prezent, nu se cunosc limitări ale excreției funcției hepatice afectate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

Studiile cu privire la toxicitatea cronică efectuate la șoareci, șobolani și câini au relevat 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 potențial tumorigen pentru metotrexat. Metotrexatul induce mutații genetice și cromozomiale atât *in vitro* cât și *in vivo*. 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 ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Metotrexat Ebewe soluție injectabilă este disponibil în seringi preumplute, din sticlă incoloră (tip I în conformitate cu Ph. Eur) cu o capacitate de 1,25 ml, 2,25 ml sau 3,00 ml, cu un capac tip elastomer și un piston din elastomer.

Mărimi de ambalaj:

1 x 0,75 ml, 4 x 0,75 ml, 5 x 0,75 ml

1 x 1,0 ml, 4 x 1,0 ml, 5 x 1,0 ml

1 x 1,5 ml, 4 x 1,5 ml, 5 x 1,5 ml

1 x 2,0 ml, 4 x 2,0 ml, 5 x 2,0 ml

Ace de unică folosință pentru injectare și tampoane cu alcool.

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 cu cea utilizată pentru alte citostatice, în conformitate cu cerințele locale. Cadrele medicale gravide nu trebuie să manipuleze și/sau să administreze Metotrexat Ebewe.

Pentru o singură administrare. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie îndepărtată.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG,
Mondseestraße 11, Unterach, Unterach Am Attersee, Oberösterreich 4866
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11706/2019/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025