

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Metotrexat Vitema 2,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține metotrexat 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 95,86 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de 7 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Metotrexat Vitema este indicat în tratamentul următoarelor afecțiuni:

În bolile reumatologice și dermatologice

- Poliartrită reumatoidă activă la pacienți adulți pentru care este indicat tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DmARD).
- Forme poliartritice de artrită juvenilă idiopatică (AJI) severă, activă, în cazul în care răspunsul la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.
- Psoriazis vulgaris sever și generalizat, în special în plăci, refractar la tratament și invalidant, care nu răspunde suficient la alte forme de tratament, cum sunt fototerapia, terapia cu psoraleni și radiații ultraviolete A (PUVA) și cu retinoizi, precum și artrita psoriazică severă la pacienți adulți.

În oncologie

- Tratament de întreținere în caz de leucemie limfoblastică acută (LLA).

4.2 Doze și mod de administrare

Metotrexat trebuie prescris doar de către medici cu experiență în utilizarea metotrexat și care înțeleg pe deplin riscurile terapiei cu metotrexat.

Doze

Avertisment important referitor la doza de Metotrexat Vitema 2,5 mg comprimate

*În tratamentul poliartritei reumatoide, artritei idiopatice juvenile și psoriazisului, Metotrexat Vitema 2,5 mg comprimate (metotrexat) **trebuie administrat doar o dată pe săptămână**. Erorile de administrare în utilizarea Metotrexat Vitema 2,5 mg comprimate (metotrexat) pot duce la reacții adverse grave, inclusiv deces. Vă rugăm să citiți cu atenție această secțiune a Rezumatului caracteristicilor produsului.*

Boli reumatologice și dermatologice

Medicul curant trebuie să specifice ziua administrării pe prescripția medicală.

Medicul curant trebuie să se asigure că pacienții sau persoanele care au grijă de aceștia vor putea respecta schema terapeutică cu administrare săptămânală.

Doze: comprimatele trebuie luate cu 1 oră înainte de sau la 1,5-2 ore după masă.

Poliartrită reumatoidă și psoriazis: medicamentul trebuie prescris numai de către specialiștii în dermatologie, reumatologie și medicină internă

Nu trebuie depășită o doză săptămânală de 25 mg. Dozele mai mari de 20 mg/săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase.

Este indicată și administrarea concomitentă de suplimente de acid folic 5 mg, de două ori pe săptămână (în afară de ziua administrării).

Doza la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă și psoriazis: medicamentul trebuie prescris numai de către specialiștii în dermatologie, reumatologie și medicină internă.

Se recomandă administrarea unei doze-test de 2,5-5 mg cu o săptămână înainte de inițierea tratamentului, pentru a detecta reacțiile adverse care apar precoce.

Dacă, după o săptămână, rezultatele testelor de laborator au valori normale, tratamentul poate fi inițiat.

Psoriazis

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână.

În funcție de gradul individual de activitate al bolii și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută treptat cu câte 2,5 mg pe săptămână.

Poliartrită reumatoidă:

Doza inițială de 7,5 mg (10 mg) săptămânal, administrată ca doză unică. Dozele pot fi crescute treptat, cu câte 2,5 - 5 mg în fiecare lună, până la valoarea maximă tolerată care nu trebuie să depășească 25 mg /săptămână; administrarea parenterală trebuie luată în considerare în cazul unui răspuns clinic inadecvat sau al intoleranței.

Răspunsul la tratament este de așteptat să apară după aproximativ 4-8 săptămâni. Dacă nu se obține niciun răspuns după 6-8 săptămâni și nu se observă simptome toxice, doza poate fi crescută treptat, după cum se menționează mai sus. Dacă nu se obține niciun răspuns după 8 săptămâni de tratament cu doza maximă, administrarea metotrexat trebuie întreruptă.

După obținerea rezultatului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat, până la cea mai mică doză de întreținere eficace posibilă.

Durata optimă a tratamentului este, în prezent, necunoscută, dar datele provizorii indică faptul că efectul obținut inițial va persista timp de cel puțin 2 ani, dacă este continuată administrarea dozei de întreținere.

Simptomele pot reveni după întreruperea tratamentului.

Doza la copii și adolescenți cu forme poliartritice de artrită idiopatică juvenilă

Pacienții cu AJI trebuie îndrumați întotdeauna către o secție/unitate de reumatologie specializată în tratamentul copiilor/adolescenților.

Doza recomandată este 10-15 mg/m² suprafață corporală (SC) per săptămână. În tratamentul cazurilor refractare, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m² SC per săptămână.

În cazul creșterii dozei, se recomandă monitorizarea mai frecventă a copiilor/adolescenților.

Utilizarea la copii cu vârsta < 3 ani nu este recomandată, deoarece pentru această populație de pacienți nu sunt disponibile date suficiente privind eficacitatea și siguranța (vezi pct. 4.4) .

Oncologie

Doza pentru leucemie limfoblastică acută

Metotrexat în doză mică este utilizat în tratamentul de întreținere pentru LLA în cadrul unor protocoale complexe în asociere cu alte medicamente citostatice. Tratamentul trebuie să respecte protocoalele actuale de tratament.

Dozele unice uzuale acceptate au valori cuprinse în intervalul 20-40 mg/m² suprafață corporală.

Dacă metotrexat este administrat în asociere cu scheme de chimioterapie, doza trebuie să țină cont de orice toxicitate de suprapunere cu cele ale celorlalte medicamente din schema chimioterapică.

Dozele mai mari trebuie administrate parenteral.

Copii și adolescenți

Metotrexat trebuie utilizat cu precauție la pacienții copii și adolescenți. Tratamentul trebuie să urmeze protocoalele de terapie pentru copii și adolescenți publicate curent (vezi pct. 4.4).

Dozele se bazează, de regulă, pe suprafața corporală a pacientului și tratamentul de întreținere reprezintă un tratament pe termen lung.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Metotrexat trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Doza trebuie ajustată după cum urmează la pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică, psoriazis și artrită psoriazică. De asemenea, pentru indicația oncologică, trebuie să se aplice recomandările din protocoalele publicate.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	% din doza de administrat
>60	100
30 - 59	50
<30	Metotrexat Vitema nu trebuie utilizat.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Metotrexat trebuie administrat doar cu cea mai mare precauție sau deloc la pacienți cu afecțiune hepatică existentă sau anterioară semnificativă, în special dacă este cauzată de alcool.

Dacă valorile bilirubinemiei sunt >5 mg/dl ($85,5 \mu\text{mol/l}$), metotrexat este contraindicat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea la copii cu vârsta sub 3 ani, deoarece nu sunt disponibile date suficiente privind eficacitatea și siguranța la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Reducerea dozelor trebuie luată în considerare la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) din cauza funcției hepatice și renale reduse, precum și a rezervelor reduse de acid folic care apar odată cu înaintarea în vârstă. În plus, se recomandă monitorizarea strictă a pacienților, pentru a observa semnele precoce posibile de toxicitate (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.8 și 5.2).

Pacienți cu acumulări patologice de lichid (efuziune pleurală, ascită)

Întrucât timpul de înjumătățire plasmatică al metotrexat poate fi prelungit de patru ori la pacienți cu acumulări patologice de lichid, poate fi necesar să se reducă doza și, în unele cazuri, chiar să se întrerupă administrarea metotrexat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Procentul de reducere a dozei trebuie decis de la caz la caz.

Mod de administrare

Metotrexat Vitema este numai pentru uz oral.

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatul trebuie înghițit cu apă.

În cazul în care administrarea orală nu este eficace, este indicată trecerea la forma farmaceutică cu administrare parenterală. Aceasta se poate face prin utilizarea de metotrexat sub forma farmaceutică cu administrare intramusculară sau subcutanată și se recomandă la pacienți care prezintă absorbție inadecvată a formei farmaceutice de metotrexat cu administrare orală sau care nu tolerează bine administrarea orală.

Măsuri de precauție ce trebuie luate înainte de manipulare sau de administrare a medicamentului:

Pentru precauții speciale referitoare la manipularea produsului de către cadrele medicale (inclusiv cadrele gravide) sau îngrijitori, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Metotrexat este contraindicat în caz de:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Infecții existente severe și/sau active
- Stomatită, ulcere ale tractului gastro-intestinal
- Insuficiență severă a funcției hepatice
- Insuficiență renală severă
- Tulburări ale sistemului hematopoietic (de exemplu, după radioterapie sau chimioterapie precedentă)
- Imunodeficiență
- Consum crescut de alcool
- Sarcină, alăptare (vezi pct. 4.6)
- Vaccinare concomitentă cu vaccinuri cu microorganisme vii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicul curant trebuie să specifice în prescripție ziua administrării.

Metotrexat Vitema conține metotrexat 2,5 mg în fiecare comprimat; trebuie luate măsuri de precauție pentru se prescrie corect doza. Pacienții cu boli reumatologice sau dermatologice trebuie informați în mod clar că tratamentul trebuie utilizat doar o dată pe săptămână și nu zilnic. Utilizarea incorectă a metotrexat poate duce la reacții adverse severe și chiar letale. Personalul medical și pacienții trebuie instruiți clar.

Medicul curant trebuie să se asigure că pacienții înțeleg faptul că Metotrexat Vitema trebuie administrat doar o dată pe săptămână.

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

Toxicitate

Pacienții tratați cu metotrexat trebuie monitorizați îndeaproape din cauza posibilității unor reacții toxice severe (care pot fi letale), astfel încât semnele unor posibile efecte toxice să poată fi detectate și evaluate cu o întârziere minimă.

Pacienții trebuie informați cu privire la beneficiile și riscurile posibile (inclusiv semnele precoce și simptomele toxicității) asociate terapiei cu metotrexat. În plus, aceștia trebuie să fie informați cu privire la necesitatea de a se adresa imediat medicului dacă apar simptome de intoxicație și cu privire la monitorizarea ulterioară necesară a simptomelor de intoxicație (inclusiv testele de laborator).

Oprirea administrării metotrexat nu duce întotdeauna la remisie completă a reacțiilor adverse.

Tratamentul cu metotrexat necesită determinarea concentrației plasmatice de metotrexat. Dozele care depășesc 20 mg/săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase.

Metotrexat este eliminat lent **din acumulările patologice de lichid de la nivelul cavităților corporale** ("spațiul al treilea"), cum sunt ascita sau efuziunea pleurală, ceea ce duce la prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și la toxicitate neașteptată.

Aceste acumulări de lichide trebuie eliminate înainte de terapia cu metotrexat, dacă este posibil, prin puncție.

Tulburări gastro-intestinale

Dacă apar **stomatită ulcerativă** sau **diaree, hematemeză, scaun de culoare neagră sau sânge în scaun**, terapia trebuie întreruptă, deoarece, în caz contrar, pot apărea enterită hemoragică și decese cauzate de perforația intestinală.

Sistem vascular și limfatic

Metotrexat poate suprima **hematopoieza**, cauzând anemie, anemie aplastică, pancitopenie, leucopenie, neutropenie și/sau trombocitopenie.

Primele semne pentru aceste complicații care pun viața în pericol pot fi: febră, durere în gât, ulcerații ale mucoasei orale, simptome asemănătoare gripei, epuizare masivă, epistaxis și dermatoragie.

În tratamentul bolilor neoplazice, tratamentul cu metotrexat trebuie continuat numai dacă beneficiul posibil depășește riscul de mielosupresie severă.

În special în timpul terapiei pe termen lung la pacienții geriatrici, a fost raportată **anemia megaloblastică**.

După tratamentul cu medicamente cu mielotoxicitate cumulativă, precum și după iradiere, inclusiv la nivelul măduvei osoase, se va lua în considerare rezerva de măduvă osoasă afectată. Acest

lucru poate duce la o sensibilitate crescută a măduvei osoase față de tratamentul cu metotrexat, cu supresia crescută a sistemului hematopoietic.

În timpul terapiei pe termen lung cu metotrexat, trebuie efectuate biopsii de măduvă osoasă, dacă este necesar.

În cazul **leucemiei limfatice acute**, metotrexat poate provoca durere în zona abdominală superioară stângă (inflamație a capsulei splenice, din cauza distrugerii celulelor leucemice).

Funcție hepatică

Din cauza efectului **hepatotoxic** potențial, se recomandă să nu se administreze concomitent alte medicamente hepatotoxice sau medicamente considerate a fi hepatotoxice și abținere de la consumul de alcool, respectiv reducerea la minimum a consumului de alcool în timpul terapiei cu metotrexat.

Metotrexat poate determina un risc potențial de **hepatită** acută și **hepatotoxicitate** cronică cu potențial **letal** (fibroză și ciroză), însă acest risc apare, de obicei, numai după o utilizare prelungită. Se observă frecvent creșteri acute ale valorilor enzimelor hepatice. Acestea sunt, de obicei, tranzitorii și asimptomatice și nu sunt semne de afectare hepatică ulterioară.

Metotrexat a determinat **reactivarea infecțiilor cu hepatită B** și **exacerbarea infecției cu hepatită C**, în unele cazuri cu rezultat letal. Unele cazuri de reactivare a hepatitei B au apărut după întreruperea tratamentului cu metotrexat. Pentru a evalua boala hepatică pre-existentă la pacienții cu antecedente de hepatită B sau C, trebuie să fie efectuate teste clinice și de laborator. În funcție de rezultatul acestor teste, tratamentul cu metotrexat poate să nu fie adecvat pentru unii pacienți.

În plus, în prezența unei infecții cronice inactive, cum sunt herpes zoster sau tuberculoză, este necesară o atenție specială din cauza unei posibile activări.

În general, este necesară o atenție specială la pacienții cu **diabet zaharat** insulino-dependent, deoarece în timpul terapiei cu metotrexat au apărut cazuri izolate de ciroză hepatică, fără creștere intermitentă a valorilor transaminazelor.

Funcție renală

La pacienții cu **insuficiență renală**, administrarea de metotrexat trebuie realizată cu precauție și în doze mici, din cauza eliminării întârziate a metotrexat la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu metotrexat poate determina deteriorarea funcției renale, cu o creștere a anumitor valori de laborator (creatinină, uree, acid uric seric), care poate duce la **insuficiență renală acută**, asociată cu oligurie/anurie. Acest lucru poate fi atribuit precipitării metotrexat și metaboliților săi în tubii uriniferi.

Tulburările care duc la **deshidratare**, cum sunt emeză, diaree, stomatită, pot crește toxicitatea metotrexat, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ale medicamentului. În aceste cazuri, trebuie inițiată terapie de susținere și utilizarea metotrexat trebuie întreruptă până când simptomele încetează.

Sistem nervos

Leucoencefalopatia cronică a apărut la pacienții cărora li se administrează tratament repetat cu doze mari de metotrexat, împreună cu terapia de salvare cu folinat de calciu, fără **iradiere craniană** prealabilă. Există raportări de leucoencefalopatie la pacienții la care s-a administrat oral metotrexat.

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.

Funcție pulmonară

Este necesară precauție specială la pacienții cu **funcție pulmonară afectată**.

Complicații pulmonare, pleurezie, alveolită sau pneumonie, cu simptome precum tuse uscată, febră, stare generală de rău, tuse, durere toracică, dispnee, hipoxemie și infiltrate observate pe radiografia toracică sau pneumonie nespecifică, care apar în timpul tratamentului cu metotrexat, pot fi semne ale unei afecțiuni potențial periculoase, cu un posibil rezultat letal. Biopsiile pulmonare au furnizat diferite constatări (de exemplu, edem interstițial, infiltrate mononucleare sau granulome, fără cazeificare). În caz de suspiciune a acestor complicații, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt imediat și este necesară o investigație amănunțită, care să excludă infecțiile și tumorile. Afecțiunile pulmonare induse de metotrexat pot să apară în orice moment al tratamentului, nu sunt întotdeauna complet reversibile și au fost raportate la doze mici de 7,5 mg/săptămână.

În plus, hemoragia pulmonară alveolară a fost raportată la administrarea metotrexat în indicații reumatologice sau corelate cu acestea. Acest eveniment poate fi, de asemenea, asociat cu vasculită și alte comorbidități. Investigațiile prompte trebuie luate în considerare atunci când este suspectată hemoragie pulmonară alveolară pentru a confirma diagnosticul.

Piele și țesut subcutanat

Reacțiile cutanate grave, uneori letale, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), au fost raportate după administrarea unică sau continuă a metotrexat.

Leziunile psoriazice pot fi exacerbate din cauza **radiațiilor UV** în timpul tratamentului concomitent cu metotrexat. Dermatita și arsurile solare cauzate de radiații pot să reapară în timpul utilizării metotrexat (așa-numitele reacții de "recall").

Sistem imunitar

Infecțiile cu microorganisme oportuniste, cu potențial letal, inclusiv pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, pot apărea în timpul tratamentului cu metotrexat. La pacienții care prezintă simptome pulmonare, trebuie luată în considerare și posibilitatea apariției pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii*.

Din cauza efectului său asupra sistemului imunitar, metotrexat poate să afecteze răspunsul la **vaccinări** și interferează cu rezultatele testelor imunologice (proceduri pentru evaluarea reacției imune).

Vaccinările în timpul tratamentului cu metotrexat pot fi ineficiente.

Din cauza riscului crescut de infecție, **vaccinurile care conțin virusuri vii** nu trebuie utilizate în timpul tratamentului cu metotrexat.

Neoplazii

La pacienții cu tumori cu creștere rapidă, metotrexat, similar altor medicamente citostatice, poate induce un **sindrom de liză tumorală**. Măsurile farmacologice și de susținere adecvate pot preveni sau reduce aceste complicații.

Apariția limfoamelor maligne a fost raportată, mai puțin frecvent, în timpul utilizării metotrexat în doze reduse; acestea s-au diminuat în unele cazuri, după ce terapia cu metotrexat a fost întreruptă. Dacă apar limfoame, tratamentul cu metotrexat trebuie oprit și numai dacă limfomul nu dispare, trebuie inițiată o terapie adecvată. Într-un studiu mai recent, nu a putut fi detectată o incidență crescută a limfoamelor în timpul tratamentului cu metotrexat.

Afecțiuni musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale sistemului osos

În timpul utilizării metotrexat, **radioterapia** poate crește riscul de apariție a necrozei țesutului moale sau a țesutului osos.

Suplimentare cu acid folic

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

Utilizarea acidului folic sau a acidului folinic poate reduce toxicitatea metotrexat (simptome gastrointestinale, stomatită, alopecie și creștere a valorilor enzimelor hepatice).

Înainte de a lua preparate cu acid folic, este recomandabil să se verifice concentrația plasmatică de vitamină B₁₂, deoarece aportul de acid folic poate masca deficitul de vitamină B₁₂, mai ales la adulți cu vârsta de peste 50 ani.

Examinări recomandate și măsuri de siguranță

Următoarele investigații trebuie efectuate **înainte de terapie**:

- hemoleucograma completă cu formula leucocitară,
- enzime hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP),
- bilirubinemie,
- albumină serică,
- test de retenție renală (dacă este necesar, cu clearance-ul creatininei),
- serologie hepatită (A, B, C),
- dacă este necesar, excluderea tuberculozei, precum și radiografie toracică.

Testele funcției pulmonare pot fi benefice dacă este suspectată o boală pulmonară (de exemplu, pneumonie interstițială) sau dacă există valori de referință relevante de la prima examinare.

Este necesară **monitorizarea concentrației plasmatică a metotrexat**, în funcție de doză sau protocolul de tratament utilizat, în special în timpul și după tratamentul cu metotrexat în doze mari (vezi, de asemenea, pct. 4.9). Prin ajustarea dozei de metotrexat și punerea în aplicare a măsurilor adecvate, toxicitatea și mortalitatea asociate tratamentului cu metotrexat pot fi reduse semnificativ.

Pacienții care au efuziuni pleurale, ascită, ocluzie la nivelul tractului gastro-intestinal, cei tratați anterior cu cisplatină, cei cu deshidratare, pH urinar redus sau cu insuficiență renală prezintă, cu precădere, un risc de a dezvolta concentrații plasmatică mari de metotrexat sau întârzieri ale scăderii concentrațiilor plasmatică de metotrexat; acestea trebuie să fie strict monitorizate. Unii pacienți pot prezenta, de asemenea, eliminare întârziată a metotrexat, chiar și fără motivele enumerate mai sus. Este important să se identifice acești pacienți în decurs de 48 ore de la începerea tratamentului, deoarece, în caz contrar, toxicitatea asociată metotrexat poate fi ireversibilă.

În timpul tratamentului cu metotrexat, trebuie **monitorizată continuu hemoleucograma**, inclusiv numărul de trombocite și leucocite (zilnic, până la o dată pe săptămână).

Înainte de începerea unei terapii asociate, incluzând metotrexat în doză mare, numărul leucocitelor și trombocitelor trebuie să fie peste valorile minime prevăzute în protocolul de tratament relevant (leucocite de la 1000 la 1500/μl, trombocite de la 50000 la 100000/μl).

Numărul minim de leucocite circulante, neutrofile și trombocite apare, de obicei, între 5 și 13 zile după o administrare i.v. a metotrexat (cu recuperare între 14 și 28 zile). Leucocitele și neutrofilele pot prezenta ocazional două momente de scădere, prima aparând la 4-7 zile și o a doua la 12-21 zile, urmată de revenire.

Trebuie efectuate, la intervale regulate, **teste ale funcțiilor hepatică și renală**, precum și **sumar de urină**.

Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt dacă 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 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 se poate dezvolta fără nicio creștere a valorilor transaminazelor.

Monitorizarea creatininei, ureei și electroliților este recomandată în zilele 2 și 3, pentru a diagnostica într-un stadiu incipient o tulburare iminentă de excreție a metotrexat.

Dacă există dovezi de **afectare a funcției renale** (de exemplu, reacții adverse marcante ale terapiei anterioare cu metotrexat sau obstrucție urinară), trebuie determinat clearance-ul creatininei.

Dacă valorile creatininei sunt crescute, doza trebuie redusă; în cazul unor valori serice ale creatininei >2 mg/dl, nu trebuie inițiată terapia cu metotrexat. În cazul funcției renale la limită (de exemplu, la vârsta mai înaintată), monitorizarea trebuie să fie atentă. Acest lucru se aplică în special atunci când se administrează concomitent medicamente care pot afecta excreția metotrexat, pot provoca nefrotoxicitate (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene) sau pot duce la tulburări hematopoietice.

Cavitatea bucală și faringele trebuie inspectate zilnic pentru a depista modificări ale mucoaselor.

Monitorizarea deosebit de strictă a pacientului este necesară în caz de radioterapie intensivă anterioară, stare generală precară, precum și la vârsta mică sau înaintată.

Verificări mai frecvente pot fi necesare la inițierea tratamentului, la modificarea dozei sau în timpul episoadelor cu risc crescut de creștere a concentrațiilor plasmatice de metotrexat (de exemplu, deshidratare, afectare a funcției renale, administrare asociată sau concomitentă de medicamente, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene).

Fertilitate

S-a raportat că metotrexat determină tulburări de fertilitate, oligospermie, disfuncție menstruală și amenoree la om, în timpul tratamentului și pentru o perioadă scurtă de timp după întreruperea tratamentului, afectând spermatogeneza și ovogeneza în timpul perioadei de administrare - efecte care par să fie reversibile la întreruperea tratamentului.

Teratogenicitate – risc de toxicitate asupra funcției de reproducere

Metotrexat cauzează embriotoxicitate, avort și malformații congenitale la om. Prin urmare, efectele posibile asupra reproducerii, pierderea sarcinii și malformațiile congenitale trebuie discutate cu pacientele aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.6). În indicațiile non-oncologice, absența sarcinii trebuie confirmată înainte de utilizarea Metotrexat Vitema 2,5 g mg comprimate. Dacă sunt tratate femei aflate la o vârstă sexuală matură, trebuie utilizate măsuri de contracepție eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin șase luni după tratament.

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

Utilizare la copii și adolescenți

În tratamentul copiilor trebuie acordată o atenție specială atunci când se utilizează metotrexat. Tratamentul trebuie să se ghideze după protocoalele de tratament dezvoltate special pentru copii.

Utilizarea la pacienții vârstnici

O atenție specială este necesară și la pacienții cu vârstă înaintată. Pacienții trebuie examinați la intervale scurte de timp pentru a detecta precoce semnele de toxicitate.

Farmacologia clinică a metotrexat la vârstnici nu a fost încă investigată complet. Doza de metotrexat trebuie ajustată pe baza funcțiilor hepatică și renală reduse din cauza vârstei înaintate. Protocoalele de tratament parțial modificate, de exemplu, pentru tratamentul ALL, au fost dezvoltate pentru pacienții cu vârstă înaintată (începând cu vârsta de 55 ani).

Metotrexat Vitema 2,5 mg comprimate conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Absența sarcinii trebuie confirmată înainte de administrarea metotrexat 2,5 mg comprimate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de interacțiune între medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și metotrexat trebuie luat în considerare la pacienți tratați cu doză redusă de metotrexat, în special în cazul insuficienței funcției renale. Dacă este necesar un tratament asociat, trebuie monitorizate hemoleucograma și funcția renală. Trebuie procedat cu precauție în cazul în care medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și metotrexat se administrează concomitent în decurs de 24 de ore, deoarece în acest caz concentrațiile plasmatice de metotrexat pot să crească și, drept urmare, toxicitatea poate crește. Studiile la animale au arătat că administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv a acidului salicilic, a dus la o secreție tubulară renală redusă a metotrexat și, în consecință, a potențat efectele sale toxice. Cu toate acestea, în cadrul unor teste clinice în care s-au administrat ca adjuvant medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid salicilic pacienților cu poliartrită reumatoidă nu s-a observat o creștere a incidenței reacțiilor adverse. Tratamentul poliartritei reumatoide cu astfel de medicamente poate fi continuat în timpul terapiei cu metotrexat în doză redusă, dar numai sub supraveghere medicală strictă.

Pacienții care utilizează medicamente potențial hepatotoxice în timpul tratamentului cu metotrexat (de exemplu leflunomidă, azatioprină, sulfasalazină și retinoizi) trebuie monitorizați atent pentru hepatotoxicitate crescută. Consumul de alcool trebuie evitat în timpul tratamentului cu metotrexat (vezi pct. 4.4). Consumul regulat de alcool și administrarea suplimentară de medicamente hepatotoxice măresc probabilitatea unor reacții adverse hepatotoxice la metotrexat.

Administrarea suplimentară de medicamente hematotoxice (de exemplu metamizol) mărește probabilitatea unor reacții adverse hematotoxice severe la metotrexat.

Trebuie avute în vedere interacțiunile farmacocinetice între metotrexat, anticonvulsivante (concentrații plasmatice reduse de metotrexat) și 5-fluoruracil (timp de înjumătățire plasmatică crescut al 5-fluoruracil).

Salicilații, fenilbutazona, difenilhidantoina (fenitoina), barbituricele, tranchilizantele, contraceptivele orale, tetraciclinele, derivatele de amidopirină, sulfonamidele, diureticele tiazide, hipoglicemiantele cu administrare orală, doxorubicina și acidul p-aminobenzoic deplasează metotrexat din legătura cu albumina serică și astfel măresc biodisponibilitatea și, prin urmare, toxicitatea (creștere indirectă a dozei).

Probenecidul și acizii organici slabi pot reduce, de asemenea, secreția tubulară a metotrexat, cauzând și o creștere indirectă a concentrației plasmatice.

Antibioticele cum sunt penicilinele, glicopeptidele, sulfonamidele, ciprofloxacina și cefalotina pot, în cazuri individuale, reduce clearance-ul renal al metotrexat, astfel încât pot apărea concentrații plasmatice crescute de metotrexat, însoțite de toxicitate hematologică și gastrointestinală.

Antibioticele cu administrare orală, cum sunt tetraciclinele, cloramfenicolul și antibioticele neabsorbabile cu spectru larg pot reduce absorbția intestinală a metotrexat sau pot interfera cu circulația enterohepatică, prin inhibarea florei intestinale sau suprimarea metabolismului bacterian.

În cazul unui tratament (anterior) cu medicamente care pot avea reacții adverse asupra măduvei hematogene (de exemplu sulfamide, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamină), trebuie luată în considerare posibilitatea unor tulburări hematopoietice.

Terapia concomitentă cu medicamente care pot cauza deficit de acid folic (de exemplu sulfamide, trimetoprim/sulfametoxazol) poate duce la toxicitate crescută a metotrexat. O atenție deosebită trebuie acordată în consecință pacienților cu deficit preexistent de acid folic.

Reciproc, administrarea concomitentă cu medicamente care conțin acid folinic sau preparate cu vitamine care conțin acid folic sau derivatele sale poate influența eficacitatea metotrexat.

Administrarea asociată de metotrexat și sulfasalazină poate îmbunătăți efectul metotrexat, deoarece sulfasalazina cauzează inhibarea sintezei acidului folic. Aceasta poate avea ca efect un risc crescut de reacții adverse, deși, în mai multe studii, acest lucru s-a observat numai în cazuri individuale.

Ciclosporina poate potența eficacitatea și toxicitatea metotrexat. Există un risc de suprimare excesivă a imunității, cu risc de proliferare limfatică în cazul administrării concomitente.

Administrarea oxidului nitric potențează efectul metotrexat asupra metabolismului foliaților, ceea ce determină toxicitate crescută, cum sunt formele severe, imprevizibile de mielosupresie și stomatită și, în cazul administrării intratecale, neurotoxicitate crescută, severă și imprevedibilă. Cu toate că acest efect poate fi redus prin administrarea folinatului de calciu, administrarea concomitentă a oxidului nitric și metotrexat trebuie evitată.

Administrarea concomitentă de inhibitori ai pompei de protoni, cum sunt omeprazol sau pantoprazol, poate duce la interacțiuni: administrarea concomitentă a metotrexat și omeprazolului a dus la eliminarea renală întârziată a metotrexat. Într-un caz în care metotrexat a fost administrat concomitent cu pantoprazol, eliminarea renală a metabolitului 7-hidroximetotrexat a fost inhibată și au apărut mialgia și tremorul.

Administrarea concomitentă de procarbazină în timpul terapiei cu doză mare de metotrexat crește riscul de afectare a funcției renale.

Consumul excesiv de băuturi care conțin cafeină sau teofilină (cafea, băuturi cu cafeină, ceai negru) trebuie evitat în timpul terapiei cu metotrexat, deoarece efectul metotrexat poate fi redus prin interacțiunea posibilă între metotrexat și metilxantină la nivelul receptorilor de adenosină.

Terapia concomitentă cu metotrexat și leflunomidă poate mări riscul de pancitopenie.

În special în cazul chirurgiei ortopedice, unde riscul de infecție este ridicat, terapia concomitentă cu metotrexat și medicamente imunomodulatoare trebuie administrată cu prudență.

Colestiramina poate mări eliminarea non-renală a metotrexat, prin interferență cu circulația enterohepatică.

Posibilitatea unui clearance întârziat al metotrexat trebuie luată în considerare în cazul administrării asociate cu alte medicamente citostatice.

Radioterapia în timpul utilizării metotrexat poate mări riscul de necroză a țesuturilor moi sau osos.

Metotrexat poate reduce clearance-ul teofilinei. Prin urmare, în timpul terapiei concomitente cu metotrexat trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de teofilină.

Administrarea concomitentă a mercaptopurinei și metotrexat poate mări biodisponibilitatea mercaptopurinei, posibil ca rezultat al inhibării metabolizării mercaptopurinei.

Având în vedere posibilele sale efecte asupra sistemului imunitar, metotrexat poate induce înregistrarea de rezultate false în ceea ce privește eficacitatea vaccinurilor și valorile analizelor (proceduri imunologice pentru evaluarea reacției imunitare). În timpul terapiei cu metotrexat trebuie evitată vaccinarea concomitentă cu vaccinuri care conțin virusuri vii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Metotrexat este contraindicat în timpul sarcinii în indicațiile non-oncologice (vezi pct. 4.3). Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu metotrexat și până la șase luni după oprirea acestuia, trebuie să se facă recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra copilului, asociate cu tratamentul și trebuie efectuate examinări ecografice pentru a confirma dezvoltarea fetală normală. În studiile la animale, metotrexat a demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, în special în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 5.3). Metotrexat s-a dovedit a fi teratogen la om; s-a raportat că provoacă moarte fetală, avorturi și/sau malformații congenitale (de exemplu, malformații craniofaciale, malformații cardiovasculare, malformații ale sistemului nervos central și extremităților).

Metotrexat este un agent teratogen puternic la om, cu un risc crescut de avorturi spontane, restricții de creștere intrauterină și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii.

- Avorturile spontane au fost raportate la 42,5% dintre femeile gravide expuse la tratament cu metotrexat în doză mică (mai puțin de 30 mg/săptămână), în comparație cu o rată de 22,5% raportată la pacientele cu aceleași afecțiuni, tratate cu alte medicamente din aceeași clasă ca metotrexat.
- Malformațiile congenitale majore la naștere au apărut la 6,6% dintre nașteri la femeile gravide expuse la doze mici de metotrexat (<30 mg/săptămână), comparativ cu aproximativ 4% dintre nașterile raportate la pacientele tratate cu alte medicamente din aceeași clasă ca metotrexat.

Sunt disponibile date insuficiente privind expunerea la metotrexat în timpul sarcinii la doze mai mari de 30 mg/săptămână, dar se așteaptă rate mai mari de avorturi spontane și malformații congenitale, în special pentru dozele utilizate în mod obișnuit în indicațiile oncologice.

Când tratamentul cu metotrexat a fost întrerupt înainte de concepție, au fost raportate sarcini normale.

Atunci când este utilizat în indicațiile oncologice, metotrexat nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. În fiecare caz în parte, beneficiul tratamentului trebuie evaluat în raport cu riscul posibil pentru făt. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia metotrexat, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Femeile cu potențial fertil/ contracepție la femei

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu metotrexat și trebuie utilizate metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu metotrexat și cel puțin 6 luni după aceea (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea tratamentului, femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate cu privire la riscul de malformații congenitale asociate cu metotrexat și posibilitatea existenței unei sarcini trebuie

exclusă prin luarea de măsuri adecvate, de exemplu un test de sarcină. În timpul tratamentului, testele de sarcină trebuie repetate în funcție de necesitățile clinice (de exemplu, după orice situație în care nu s-a folosit contracepția). Pacientele cu potențial fertil trebuie să fie consiliate în ceea ce privește prevenirea și planificarea sarcinii.

Contracepție la bărbați

Nu se știe dacă metotrexat este prezent în materialul seminal. S-a demonstrat că metotrexat este genotoxic în studiile la animale, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi complet exclus.

Datele clinice limitate nu indică un risc crescut de malformații sau avort spontan, ca urmare a expunerii paterne la metotrexat în doză mică (mai puțin de 30 mg/săptămână). Pentru doze mai mari, nu există date suficiente pentru a estima riscurile de malformații congenitale sau avort spontan ca urmare a expunerii paterne.

Ca măsuri de precauție, pacienților de sex masculin activi sexual sau partenerelor lor li se recomandă să utilizeze contracepție eficientă în timpul tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 3 luni după încetarea administrării metotrexat. Bărbații nu trebuie să doneze material seminal în timpul tratamentului sau timp de 3 luni după întreruperea terapiei cu metotrexat.

Alăptarea:

Deoarece metotrexat trece în laptele uman și poate provoca toxicitate la sugarii alăptați, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3). Dacă se ia în considerare utilizarea în timpul alăptării, alăptarea trebuie oprită înainte de începerea tratamentului.

Fertilitatea:

Metotrexat afectează spermatogeneza și ovogeneza și poate scădea fertilitatea. La om, s-a raportat că metotrexat provoacă oligospermie, disfuncție menstruală și amenoree. În majoritatea cazurilor aceste efecte par a fi reversibile după întreruperea tratamentului. În indicațiile oncologice, femeile care intenționează să rămână gravide sunt sfătuite să se adreseze unui centru de consiliere genetică, dacă este posibil, înainte de tratament, iar bărbații trebuie să solicite sfaturi cu privire la posibilitatea de stocare a spermei înainte de începerea tratamentului, deoarece metotrexat poate fi genotoxic la doze mai mari (vezi pct. 4.4).

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

Metotrexat are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece în timpul tratamentului pot să apară tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt oboseală, episoade de amețală sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Apariția și severitatea reacțiilor adverse depind de doză, modul și durata administrării metotrexat. Cu toate acestea, deoarece reacțiile adverse severe pot apărea chiar și la doze mai mici, în orice moment, este absolut necesar ca medicul să monitorizeze pacienții în mod regulat, la intervale scurte. Cele mai multe reacții adverse sunt reversibile, dacă sunt identificate precoce.

Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse grave enumerate mai jos pot duce la moarte subită în cazuri foarte rare.

Dacă apar reacții adverse, în funcție de severitatea și intensitatea acestora, doza trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri corespunzătoare (vezi pct. 4.9). Dacă se reia tratamentul cu metotrexat, administrarea trebuie continuată cu precauție, cu o evaluare atentă a necesității tratamentului și cu vigilență crescută pentru posibila reapariție a toxicității.

Mielosupresia și mucozita sunt, de obicei, efectele toxice care impun limitarea dozei. Severitatea lor depinde de doză, modul și durata de utilizare a metotrexat. Mucozita apare la aproximativ 3-7 zile după utilizarea metotrexat, leucopenia și trombocitopenia apar la 5-13 zile după utilizarea metotrexat.

Mielosupresia și mucozita sunt, în general, reversibile în decurs de 14 zile la pacienții cu mecanisme de eliminare neperturbate.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt trombocitopenie, leucopenie, cefalee, vertij, tuse, pierdere a apetitului alimentar, diaree, dureri abdominale, greață, vărsături, stomatită ulcerativă (în special în primele 24-48 ore după administrarea metotrexat), creștere a valorilor enzimelor hepatice și a bilirubinemiei, alopecie, clearance redus al creatininei, oboseală și stare generală de rău.

Stomatita ulcerativă este, de obicei, primul semn de toxicitate.

Frecvențele din acest tabel sunt definite, utilizând 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 tabelul de mai jos.

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

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Herpes Zoster	Infecții cu microorganisme oportuniste, care pot să fie letale	Sepsis; (inclusiv sepsis letal)	Hepatită herpetică (herpes Simplex); infecții criptococice, histoplasmozice, infecție cu citomegalovirus, inclusiv pneumonie; herpes simplex diseminat, nocardioză; pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> *	Pneumonie; reactivare a infecției cu virusul hepatitei B; exacerbare a infecției cu virusul hepatitei C
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Limfom malign*			
Tulburări hematologice și limfatice*	Trombocitopenie; leucopenie	Anemie; pancitopenie; mielosupresie; agranulocitoză;		Anemie megaloblastică	Anemie aplastică; eozinofilie; neutropenie, limfadenopatie (parțial reversibilă); tulburări limfoproliferative (vezi «descrierea» mai jos) (parțial reversibile);	
Tulburări ale sistemului imunitar*			Reacții alergice până la șoc anafilactic; imunosupresie		Hipogama-globulinemie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Diabet zaharat			

Tulburări psihice			Depresie	Fluctuații ale dispoziției; tulburări tranzitorii de percepție		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, vertij	Somnolență, parestezie	Hemipareză; confuzie	Pareză; tulburări de vorbire inclusiv disartrie și afazie; leucoencefalopatie	Miastenie și durere, la nivelul extremităților; disgeuzie (gust metalic); meningită aseptică acută; meningism (paralizie, vărsături); sindrom de nerv cranian; parestezie/hipoestezie	Neurotoxicitate; arahnoidită; paraplegie; stupoare, ataxie, demență; creștere a presiunii lichidului cefalorahidian
Tulburări oculare		Conjunctivită		Afectare a vederii (parțial severă); tromboză severă a venei retiniene	Edem periorbital; blefarită; epiforă; fotofobie; orbire tranzitorie; pierdere a vederii	
Tulburări cardiace					Pericardită; efuziune pericardică, tamponadă pericardică	
Tulburări vasculare			Vasculită; vasculită alergică	Hipotensiune arterială; evenimente tromboembolice (inclusiv tromboză arterială, tromboză cerebrală, tromboflebită, tromboză venoasă profundă)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*	Tuse	Complicație pulmonară cauzată de alveolita interstițială /pneumonită și decese asociate (indiferent de doză și durata de tratament cu metotrexat).	Fibroză pulmonară; efuziune pleurală	Faringită; stop respirator; embolie pulmonară	Boala pulmonară interstițială cronică ; Reacții similare astmului bronșic, cu tuse, dispnee și constatări patologice în cadrul testelor pulmonare funcționale	Hemoragie pulmonară alveolară**, dureri toracice, hipoxie

Tulburări gastro-intestinale*	Pierdere a apetitului alimentar; diaree (în special în primele 24-48 ore după administrarea metotrexat); durere abdominală; greață; vărsături; stomatită ulcerativă (în special în primele 24-48 ore după administrarea metotrexat).		Ulcere gastro-intestinale și hemoragii; pancreatită	Enterită; gingivită; melenă;	Hematemeză	Peritonită neinfecțioasă; perforație intestinală; glosită
Tulburări hepatobiliare*	Creștere a valorilor enzimelor hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatază alcalină și bilirubină).		Hepatotoxicitate; hepatosteatoză; fibroză hepatică cronică și ciroză; scădere a valorii albuminei serice	Hepatită acută	Necroză hepatică acută; degenerare hepatică acută; insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*	Alopecie	Exantem; eritem; prurit; fotosensibilitate; ulcerăție cutanată	Sindrom Stevens - Johnson*, necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell)* ca fenomene toxice severe; erupții cutanate herpetiforme; urticarie; hiperpigmentare a pielii; noduli; vindecare afectată a rănilor	Acnee; peteșii; echimoze; eritem polimorf; erupții cutanate eritematoase; hiperpigmentare a unghiilor, onicoliză	Furunculoză; Telangiectazie; paronichie acută	Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS); Dermatită; exfoliere cutanată/dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralgie; Mialgie; osteoporoză	Fractură de stres		Osteonecroză mandibulară (secundară tulburărilor limfoproliferative)

Tulburări renale și urinare*	Hipocreatininemie		Nefropatie; insuficiență renală; cistită cu ulceratii (posibil cu hematurie); tulburare de micturiție, disurie; oligurie; anurie	Hiperuricemie; hiperuremie și hipercreatininemie; azotemie	Hematurie; proteinurie	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală			Malformații congenitale	Avort	Moarte fetală	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Infecție și ulceratie vaginală	Oligospermie tranzitorie; tulburări menstruale tranzitorii	Ovogeneză/spermatogeneză afectată*; infertilitate*; tulburări ale ciclului menstrual; pierderea libidoului; impotență; secreții vaginale; ginecomastie	Disfuncție urogenitală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală, stare generală de rău		Pirexie			Frisoane, edem

*Pentru informații privind reacțiile adverse grave, vezi pct. 4.4

**(a fost raportat pentru metotrexat utilizat în indicații reumatologice și conexe)

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

Au fost raportate cazuri de supradozaj, uneori letale, din cauza administrării greșite, zilnice, în loc de administrarea orală săptămânală de metotrexat. În aceste cazuri, simptomele care au fost frecvent raportate sunt reacții hematologice și gastro-intestinale.

De exemplu, au apărut leucopenie, trombocitopenie, anemie, pancitopenie, neutropenie, mielosupresie, mucozită, stomatită, ulcere în cavitatea orală, greață, vărsături, precum și ulceratii gastro-intestinale și hemoragii. În unele cazuri, nu au existat semne de intoxicare.

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

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Folinatul de calciu este disponibil ca antidot specific, pentru a preveni și trata reacțiile adverse toxice ale metotrexat.

În cazul unei scăderi a numărului leucocitelor după administrarea unei doze mici de metotrexat, se pot injecta imediat, i.v. sau i.m. 6-12 mg folinat de calciu, cu administrare repetată a aceleiași doze (de cel puțin 4 ori), la intervale de 3-6 ore.

Eficacitatea folinatului de calciu scade odată cu creșterea intervalului dintre administrarea metotrexat și administrarea folinatului de calciu. Pentru a determina doza și durata optimă pentru administrarea folinatului de calciu, este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metotrexat.

În cazul unui supradozaj masiv, poate fi necesară hidratarea și alcalinizarea urinei, pentru a evita precipitarea metotrexat și/sau a metaboliților acestuia în tubulii renali.

Dacă intoxicația este cauzată de o eliminare considerabil întârziată (concentrații plasmatice crescute de metotrexat), de exemplu ca urmare a insuficienței renale acute, se pot lua în considerare hemodializa și/sau hemoperfuzia.

O eliminare eficientă a metotrexat a fost realizată printr-o hemodializă cu un dispozitiv de dializă cu flux ridicat. Nici hemodializa standard, nici dializa peritoneală nu au dus la o eliminare îmbunătățită a metotrexat.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită idiopatică juvenilă poliarticulară, artrită psoriazică sau psoriazis vulgaris, administrarea de acid folic sau acid folinic poate reduce toxicitatea metotrexat (simptomele gastrointestinale, inflamația mucoasei orale, căderea părului și creșterea valorilor enzimelor hepatice), vezi pct. 4.5. Înainte de a utiliza produse care conțin acid folic, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de vitamină B₁₂, deoarece acidul folic poate masca un deficit existent de vitamina B₁₂, în special la adulții cu vârsta peste 50 de ani.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, antimetaboliți, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA01

Mecanism de acțiune

Metotrexat este un antagonist al acidului folic care, ca antimetabolit, aparține clasei de substanțe active citotoxice. El acționează prin inhibarea concurentă a enzimei dihidrofolat-reductază, inhibând astfel sinteza de ADN.

Nu s-a putut stabili încă dacă eficacitatea metotrexat în tratamentul psoriazisului, artritei psoriazice și poliartritei reumatoide cronice este determinată de un efect antiinflamator sau de un efect imunosupresiv, precum și măsura în care creșterea concentrației extracelulare a adenozei, indusă de metotrexat, în zonele afectate de inflamație, contribuie la acest efect.

Țesuturile cu rată mare de proliferare, cum sunt celulele maligne, măduva osoasă, celulele fetale, epiteliul cutanat și mucoasele sunt în general mai sensibile la acest efect al metotrexat.

Proliferarea celulară este de obicei mai mare în tumorile maligne decât în țesuturile normale, astfel încât metotrexat exercită un efect susținut asupra creșterii maligne, fără a cauza leziuni ireversibile la nivelul țesuturilor normale.

În cazul psoriazisului, proliferarea celulară a epiteliului este semnificativ mărită, comparativ cu pielea normală. Această diferență între ratele de proliferare celulară constituie punctul de pornire

al utilizării metotrexat pentru în mod particular pentru psoriazisul sever, generalizat, rezistent la tratament și artrita psoriazică severă, rezistentă la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, metotrexat este absorbit din tractul gastrointestinal. Atunci când este administrat în doze mici (7,5 mg/m² până la 80 mg/m² suprafață corporală), biodisponibilitatea medie a metotrexat este de aproximativ 70%, dar sunt posibile variații interindividuale și intraindividuale considerabile (25-100%). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1-2 ore.

Datele unui studiu randomizat efectuat la pacienți cu artrită reumatoidă juvenilă (cu vârsta de la 2,8 până la 15,1 ani) au indicat o biodisponibilitate orală mai mare a metotrexat în condiții de repaus alimentar. La copii cu AJI, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a metotrexat a crescut odată cu vârsta copiilor și a fost mai mică decât cea determinată la adulți. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC pentru metabolitul 7-hidroxiemetotrexat nu a fost dependentă de vârstă.

Distribuție

Metotrexat se leagă în proporție de aproximativ 50% de proteinele serice. După distribuție, se acumulează predominant în ficat, rinichi și splină, sub formă de poliglutamați, care pot fi reținuți timp de săptămâni sau luni.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6-7 ore și prezintă variații considerabile (3-17 ore). Timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit de până la patru ori la pacienți cu un al treilea compartiment de distribuție (efuziune pleurală, ascite).

Metabolizare

Aproximativ 10% din doza de metotrexat administrată este metabolizată la nivel hepatic. Principalul metabolit este 7-hidroxiemetotrexat.

Eliminare

Excreția are loc predominant în formă nemodificată prin filtrare glomerulară și secreție activă la nivelul tubului renal proximal.

Aproximativ 5-20% din metotrexat și 1-5% din 7-hidroxiemetotrexat se elimină în bilă. Există o circulație enterohepatică pronunțată.

Eliminarea în cazul pacienților cu insuficiență renală este semnificativ întârziată. Eliminarea deficitară la pacienți cu insuficiență hepatică nu este cunoscută în prezent.

Metotrexat 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 relevat efecte toxice, cum sunt leziuni gastrointestinale, mielosupresie și hepatotoxicitate.

Potențialul mutagen și cancerigen

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

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-a evidențiat că utilizarea metotrexat 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 observate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb parțial pregelatinizat
Stearat de magneziu
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25C, în ambalajul original pentru a fi ferit de acțiunea luminii.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 blistere din PVC transparent/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vitema S.A.
Șos. Alba Iulia, nr. 156, cod 550052, Sibiu, jud. Sibiu, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15731/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.