

**Prospect: Informații pentru utilizator**

**METHOTREXAT "EBEWE" 1000 mg/10 ml concentrat pentru soluție  
injectabilă/perfuzabilă  
METHOTREXAT "EBEWE" 5000 mg/50 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Methotrexat**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Methotrexat Ebewe și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Methotrexat Ebewe
3. Cum să vi se administreze Methotrexat Ebewe
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Methotrexat Ebewe
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Methotrexat Ebewe și pentru ce se utilizează**

Metotrexatul este utilizat pentru a trata cancerul. Poate fi administrat singur dar, mai frecvent, este utilizat în asociere cu alți agenți anticanceroși.

Indicațiile terapeutice sunt, de exemplu, leucemia limfatică acută (LLA), limfoame non-Hodgkiniene, cancer de sân, coriocarcinom.

**2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Methotrexat Ebewe**

**Nu utilizați Methotrexat Ebewe:**

- Dacă sunteți alergic la metotrexat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă suferiți de boli ale ficatului, rinichilor sau de o boală de sânge.
- În cazul în care consumați cantități mari de alcool.
- Dacă suferiți de infecții severe, de exemplu tuberculoză sau HIV.
- Dacă suferiți de ulcere ale gurii, ulcere la nivelul stomacului sau intestinului.
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați.

- Dacă aveți infecții active severe și/sau existente.
- Dacă aveți o diminuare a stării de imunitate a organismului.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Methotrexat Ebewe, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

Methotrexat Ebewe poate fi administrat numai sub supravegherea unui medic specialist oncolog cu experiență în chimioterapia antineoplazică.

Având în vedere posibilitatea unor reacții adverse toxice severe (care pot fi letale) în tratamentul pacienților cu afecțiuni neoplazice, metotrexatul, în special în doze medii și mari, trebuie utilizat numai la pacienții cu afecțiuni neoplazice letale. În tratamentul afecțiunilor neoplazice au fost raportate decese în urma administrării de metotrexat.

În timpul tratamentului cu metotrexat trebuie să fiți monitorizat cu atenție deoarece simptomele de intoxicație pot fi detectate rapid. Dacă apar simptome de intoxicație, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Întreruperea tratamentului cu metotrexat nu determină întotdeauna remisia completă a reacțiilor adverse.

**Stomatita ulcerativă sau diareea, hematemeza, modificările de culoare neagră în scaun sau urmele de sânge în scaun** necesită întreruperea tratamentului, în caz contrar poate să apară enterita hemoragică și decesul prin perforație intestinală.

Dacă aveți diabet zaharat este necesară prudența deoarece în cazuri izolate a apărut hepatociroza.

Dacă aveți o creștere tumorală rapidă, metotrexat, similar altor medicamente citostatice, poate induce un **sindrom de liză tumorală**. Măsurile adecvate de susținere și cele farmacologice pot preveni sau reduce apariția acestor complicații.

Trebuie să se ia în considerare afectarea măduvei osoase **atunci când sunt administrate medicamente cu mielotoxicitate cumulativă, inclusiv iradierea măduvei osoase**. Acesta poate avea ca rezultat creșterea sensibilității măduvei osoase în timpul tratamentului cu metotrexat, cu supresie crescută a sistemului hematopoietic.

Dacă este necesar, în timpul tratamentului pe termen lung cu metotrexat trebuie efectuată biopsia măduvei osoase.

**Radioterapia** efectuată în timpul utilizării de metotrexat poate crește riscul de necroză osoasă sau a țesuturilor moi.

La adolescenții și adulții tineri cărora li s-a administrat metotrexat **în asociere cu citarabina** s-au observat cazuri severe de reacții adverse neurologice, care au crescut în intensitate de la cefalee la paralizie, comă și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral.

Se recomandă precauție specială în cazul administrării concomitente de **medicamente antiinflamatoare nesteroidiene** și metotrexat. În acest caz, în special după administrarea unor doze mari de metotrexat, s-au raportat reacții adverse severe, inclusiv deces, mielosupresie severă neașteptată, anemie aplastică și toxicitate gastro-intestinală.

Din cauza **efectului** său **hepatotoxic**, consumul de alcool etilic și medicamente hepatotoxice sau cu potențial hepatotoxic trebuie evitat în timpul tratamentului cu metotrexat.

În general numai după utilizarea pe termen lung, metotrexatul poate determina **hepatită** acută și cronică, posibil **hepatotoxicitate** letală (fibroză și ciroză).

Metotrexatul induce **reactivarea hepatitei B sau agravarea hepatitei C**, care în unele cazuri a avut un rezultat letal.

**La pacienții cu antecedente de iradiere craniană**, a fost raportată **leucoencefalopatia** după administrarea intravenoasă de metotrexat. De asemenea, leucoencefalopatia cronică a apărut la pacienții fără antecedente de iradiere craniană, cărora li s-au administrat în mod repetat doze mari de metotrexat și folinat de calciu. Există dovezi care atestă că asocierea dintre iradierea craniană și utilizarea intratecală de metotrexat crește incidența leucoencefalopatiei.

După **administrarea intratecală** de metotrexat, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de neurotoxicitate (deteriorare a sistemului nervos central, iritație meningeală, paralizie tranzitorie sau permanentă, encefalopatie).

În timpul tratamentului cu doze mari de metotrexat s-a observat un sindrom neurologic acut tranzitor care se poate manifesta prin anomalii comportamentale, simptome senzorio-motorii focale (inclusiv orbire tranzitorie) și reflexe anormale. Cauza exactă este necunoscută.

După tratamentul cu doze medii de metotrexat administrate intravenos, la **copiii și adolescenții cu leucemie limfatică acută**, poate să apară **neurotoxicitatea** severă (afectare a sistemului nervos); care se manifestă frecvent prin crize epileptice generalizate sau parțiale.

În caz de **leucemie limfatică acută**, metotrexat poate determina dureri la nivelul abdomenului superior stâng.

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

Complicațiile pulmonare, revărsatul pleural, alveolita sau pneumonia, cu simptome precum tuse uscată, febră, tuse, durere toracică, dispnee, hipoxemie și infiltrate în radiografia toracică sau pneumonie nonspecifică, care apar în timpul tratamentului cu metotrexat pot fi semne ale unei posibile afecțiuni cu rezultat letal. Dacă sunt suspectate aceste complicații, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt imediat și, printre altele, este necesară o investigație atentă pentru a exclude infecțiile și tumorile. Bolile pulmonare induse de metotrexat pot să apară în mod acut în orice moment al tratamentului, nu au fost întotdeauna complet reversibile și au fost raportate la doze mici, de 7,5 mg/săptămână.

În timpul tratamentului cu metotrexat pot să apară infecțiile oportuniste, inclusiv *pneumocystis carinii pneumonia*, care poate avea un rezultat letal. Dacă un pacient are simptome pulmonare trebuie luată în considerare prezența *pneumocystis carinii pneumonia*.

Apariția **reacțiilor cutanate** severe, unelori letale, precum sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindrom Lyell), a fost raportată după administrarea unică sau continuă de metotrexat.

Riscul de apariție a unei infecții este crescut în cazul tratamentului cu citostatice după **vaccinarea cu vaccinuri vii**. Prin urmare, vaccinarea cu vaccinuri vii trebuie evitată la pacienții tratați cu metotrexat.

Citostaticele pot reduce formarea anticorpilor după vaccinarea împotriva gripei. Din cauza potențialului efect asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate falsifica rezultatele vaccinării și a testelor (proceduri imunologice pentru înregistrarea reacției imune). În timpul tratamentului cu metotrexat vaccinurile pot fi ineficiente.

Metotrexatul trebuie utilizat cu precauție specială la pacienții cu **infecții floride**. Metotrexat este contraindicat la pacienții cu **sindromul imunodeficienței** confirmat de teste de laborator.

Apariția limfoamelor maligne a fost raportată mai puțin frecvent în timpul utilizării dozelor mici de metotrexat; acestea s-au remis în unele cazuri după întreruperea tratamentului cu metotrexat și, prin

urmare, nu a fost necesar tratamentul cu citostatice. În cazul apariției limfoamelor, tratamentul cu metotrexat trebuie oprit și, numai dacă limfomul nu se remite, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Se recomandă efectuarea următoarelor **verificări și măsuri de siguranță** (în special în timpul tratamentului cu doze mari de metotrexat):

Următoarele investigații trebuie efectuate înainte de **inițierea tratamentului**: hemoleucograma cu formula leucocitară diferențiată, leucocite și trombocite, enzimele hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), bilirubina, albumina serică, testul de retenție renală (dacă este necesar cu clearance-ul creatininei), teste serologice hepatice (A, B, C), dacă este necesar, excluderea tuberculozei, precum și radiografia toracică. Testele funcționale pulmonare pot fi benefice dacă se suspectează o boală pulmonară sau dacă există valori de referință relevante de la prima examinare.

Este necesară **monitorizarea** regulată a **concentrațiilor serice de metotrexat**, în funcție de doză sau de protocolul de tratament utilizat, în special în timpul și după tratamentul cu doze mari de metotrexat. Astfel, toxicitatea și mortalitatea pot fi reduse considerabil.

Fără a prezenta motive vizibile, unii pacienți pot manifesta, de asemenea, eliminare întârziată a metotrexatului. Este important ca acești pacienți să fie identificați în 48 de ore, deoarece în caz contrar toxicitatea metotrexatului poate fi ireversibilă.

Tratamentul de susținere cu folinat de calciu trebuie inițiat după tratamentul cu metotrexat. În funcție de doză și durata perfuzării cu metotrexat, sunt necesare diferite doze de folinat de calciu pentru a proteja țesutul de reacțiile adverse toxice severe.

O doză adecvată de folinat de calciu trebuie administrată în decurs de 42-48 ore după tratamentul cu metotrexat.

În timpul tratamentului cu metotrexat numărul celulelor din sânge trebuie monitorizat continuu (zilnic, până la o dată pe săptămână).

În general, leucopenia și trombocitopenia apar după 4 până la 14 zile de la administrarea de metotrexat. A doua fază leucopenică apare rar, după 12 până la 21 de zile de la utilizarea de metotrexat. În tratamentul bolilor neoplazice, tratamentul cu metotrexat trebuie continuat numai dacă beneficiile posibile depășesc riscurile de mielosupresie severă.

Primele semne ale acestor complicații care pot pune viața în pericol sunt: febră, durere în gât, ulcerații ale mucoasei bucale, simptome asemănătoare gripei, epuizare accentuată, epistaxis și hemoragie la nivelul pielii.

În special în timpul tratamentului de lungă durată, la pacienții vârstnici a fost raportată anemia megaloblastică.

Testele funcției ficatului și rinichilor, precum și sumarul de urină trebuie efectuate la intervale regulate.

Din cauza utilizării metotrexatului funcția rinichilor se poate deteriora.

Tratamentul cu metotrexat poate determina insuficiență acută a rinichilor cu oligurie/anurie și creșterea valorilor creatininei.

Eliminarea urinară și valoarea pH-ului urinar trebuie monitorizate în timpul perfuziei cu metotrexat. Pentru a reduce toxicitatea renală și profilaxia insuficienței renale, în timpul tratamentului cu doze mari de metotrexat, este absolut necesară infuzia intravenoasă de lichide și alcalinizarea urinei.

Condițiile care determină deshidratarea, precum voma, diareea, stomatita, pot crește toxicitatea metotrexatului. În aceste cazuri utilizarea de metotrexat trebuie întreruptă până la remiterea simptomelor.

Cavitatea orală și faringele trebuie inspectate zilnic pentru modificări ale mucoasei.

Monitorizarea strictă a pacientului este necesară în caz de radioterapie intensivă în antecedente, stare generală redusă, adolescenți sau vârstnici.

Pot fi necesare verificări mai frecvente la inițierea tratamentului, modificarea dozei sau în timpul fazei care implică un risc crescut de creștere a concentrațiilor plasmatiche de metotrexat (de exemplu dehidratare, insuficiență renală, administrarea suplimentară sau crescută de medicamente concomitente, precum antireumaticele nesteroidiene).

### **Utilizarea la copii**

Se recomandă precauție specială în timpul administrării de metotrexat la copii. Tratamentul trebuie ghidat de protocoale de tratament dezvoltate special pentru copii.

La pacienții copii cu leucemie limfatică acută, neurotoxicitatea severă poate să apară după tratamentul cu doze medii de metotrexat administrate intravenos ( $1 \text{ g/m}^2$  suprafață corporală), care frecvent se manifestă prin crize epileptice generalizate sau parțiale.

### **Utilizarea la pacienții vârstnici**

De asemenea, precauția specială se recomandă la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie examinați la intervale scurte de timp pentru semne precoce de toxicitate. Doza de metotrexat trebuie ajustată în cazul funcțiilor hepatice și renale reduse din cauza vârstei înaintate. Pentru pacienții vârstnici (cu vârsta peste 55 ani) au fost elaborate protocoalele de tratament modificate parțial, de exemplu pentru tratamentul leucemiei limfatice acute.

### **Utilizarea la bărbați**

Metotrexatul poate fi genotoxic. Prin urmare, bărbații tratați cu metotrexat sunt sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de 6 săptămâni după. Deoarece tratamentul cu metotrexat poate determina afecțiuni severe și posibil ireversibile a spermatogenezei, bărbații sunt sfătuiți să ceară consiliere medicală pentru posibilitatea de conservare a spermei înainte de inițierea tratamentului.

### **Methotrexat Ebewe împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Eficacitatea tratamentului poate fi influențată dacă Methotrexat Ebewe se administrează concomitent cu anumite medicamente:

- anestezicele pe bază de oxid nitric cresc efectul medicamentului și determină mielosupresie și stomatită severe și imprevizibile. Acest efect poate fi redus prin administrarea de folinat de calciu.
- L-asparaginaza antagonizează efectele metotrexatului în timpul administrării concomitente.
- colestiramina poate crește eliminarea non-renală a metotrexatului prin întreruperea circulației enterohepatice.
- sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol cauzează deficit de acid folic și/sau reducerea secreției tubulare, cazuri rare de toxicitate crescută (mielosupresie). Folinatul de calciu administrat în doze mari poate reduce eficacitatea metotrexatului administrat intratecal.
- consumul regulat de alcool etilic sau de medicamente hepatotoxice, de exemplu azatioprină, leflunomidă, retinoizi (de exemplu etretinat) poate crește hepatotoxicitatea.
- corticosteroizii administrați concomitent cu metotrexat determină herpes zoster diseminat și nevralgie postherpetică.
- leflunomida poate crește riscul de pancitopenie (reducerea severă a tuturor celulelor sanguine).
- utilizarea concomitentă de mercaptopurină și metotrexat poate crește concentrațiile plasmatiche de mercaptopurină, probabil datorită inhibării metabolizării mercaptopurinei, astfel fiind necesară ajustarea dozei în timpul tratamentului asociat.
- medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu trebuie administrate înainte sau în timpul tratamentului cu doze mari de metotrexat. Administrarea concomitentă de AINS și

metotrexat determină concentrații plasmatice crescute și persistente de metotrexat, rezultând decesul datorită toxicității hematologice și gastro-intestinale severe.

- antibioticele orale, precum tetraciclinele, cloramfenicolul și antibioticele neabsorbabile cu spectru larg pot reduce absorbția intestinală a metotrexatului sau pot influența circulația enterohepatică prin inhibarea florei intestinale sau prin supresia metabolismului bacterian.
- penicilinele și sulfonamidele pot determina toxicitate hematologică și gastrointestinală. ciprofloxacina determină secreție tubulară renală redusă.
- primetamina sau co-trimoxazolul pot determina pancitopenie.
- procarbazona crește riscul de insuficiență renală.
- inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) pot determina întârzierea sau inhibarea eliminării renale.
- retinoizii, de exemplu etretinat, pot determina hepatotoxicitate crescută.
- citarabina poate crește riscul de reacții adverse neurologice severe, variind de la cefalee la paralizie, comă și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral.
- medicamente dăunătoare pentru ficat sau care afectează celulele din sânge (ex. leflunomida).
- probenecid (pentru tratamentul gutei)
- acizi organici slabi cum sunt diureticele de ansă (tablete de apă) și pirazolul
- medicamente care pot avea efecte adverse asupra măduvei osoase, ex. trimetoprim-sulfametoxazol (un antibiotic) și pirimetamină
- sulfasalazină (un medicament antireumatic)
- inhibitori ai pompei protonice (pentru tratamentul bolilor de stomac)

Radioterapia efectuată în timpul administrării de metotrexat poate crește riscul de necroză a țesutului moale sau necroză osoasă.

Următoarele medicamente pot determina o toxicitate crescută a metotrexatului: derivați de amidopirină, acid para-aminobenzoic, barbinurice, doxorubicin, contraceptive orale, fenilbutazona, fenitoina, probenecid, salicilați, sulfonamide, tetracicline și tranchilizante.

Următoarele medicamente pot reduce secreția tubulară și, în consecință, crește toxicitatea metotrexatului, în special la doze mici: acid para-aminohipuric, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, probenecid, salicilați, sulfonamide și alți acizi organici slabi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de metotrexat trebuie monitorizată cu atenție.

Nefrotoxicitatea poate fi crescută în asociere cu doze mari de metotrexat, cu potențial nefrototoxic (de exemplu cisplatină).

În timpul tratamentului cu medicamente care prezintă posibile reacții adverse asupra măduvei osoase (de exemplu derivați de amidopirină, cloramfenicol, fenitoină, pirimetamină, sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol, citostatice) trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a afecțiunilor hematopoietice profunde ca urmare a tratamentului cu metotrexat.

### **Methotrexat Ebewe împreună cu alimente, băuturi și alcool**

În cursul tratamentului cu Methotrexat Ebewe, nu trebuie să beți nicio băutură alcoolică și trebuie să evitați consumul excesiv de cafea sau băuturi răcoritoare care conțin cafeină și ceai negru.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

*Fertilitatea*

Femeile și bărbații trebuie să folosească măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu metotrexat și încă 3 luni după terminarea tratamentului.

În cazul în care rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu metotrexat anunțați imediat medicul oncolog.

#### *Sarcina*

Nu trebuie să utilizați Methotrexat Ebewe în timpul sarcinii.

#### *Alăptarea*

Trebuie să întrerupeți alăptarea înainte de începerea tratamentului cu metotrexat și nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament poate afecta capacitatea de reacție și de a conduce vehicule. În timpul tratamentului cu Methotrexat Ebewe pot apărea efecte adverse care afectează sistemul nervos central, cum ar fi oboseală și amețeli. În unele cazuri, capacitatea de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje, poate fi astfel afectată. Dacă vă simțiți obosit sau amețit nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

### **Methotrexat Ebewe conține sodiu.**

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

### **3. Cum să vi se administreze Methotrexat Ebewe**

Dacă observați orice manifestări, simptome sau senzații neobișnuite, vă rugăm spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acest medicament va fi administrat numai de către personalul medical; nu îl administrați singur.

*Adulți și copii:* metotrexatul poate fi administrat intramuscular, intravenos (*in bolus* sau în perfuzie), intratecal, intraarterial și intraventricular.

#### **Doze**

Doza care trebuie să vă fie administrată va fi calculată de către medicul oncolog în funcție de diagnostic, suprafață corporală (calculată pe baza valorilor greutatei și înălțimii), starea dumneavoastră generală, valorile mai multor teste de sânge și asocierea cu alte medicamente.

Metotrexatul a fost utilizat cu efecte benefice într-o gamă largă de boli neoplazice, în monoterapie sau în asociere cu alte citotoxice, hormoni, radioterapie sau intervenții chirurgicale. Ca urmare, schemele de dozaj variază considerabil, în funcție de utilizarea clinică, mai ales în cazul administrării a peste 150 mg/m<sup>2</sup>, caz în care este urmat de administrarea de folinat de calciu, pentru a proteja celulele normale de efectele toxice.

### **Dacă vi se administrează mai mult Methotrexat Ebewe decât trebuie**

În caz de supradozaj sau dacă simțiți reacții adverse pronunțate spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Incidența și severitatea reacțiilor adverse sunt corelate cu doza, modul și frecvența administrării. Deoarece pot să apară reacții adverse chiar la doze mici, este esențial ca dumneavoastră să fiți examinat periodic de către medicul dumneavoastră.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt reversibile dacă sunt diagnosticate din timp. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, unele dintre reacțiile adverse severe menționate mai jos pot avea ca rezultat moarte subită.

Dacă este necesar, în cazul în care apar reacții adverse, doza trebuie redusă în funcție de severitate și intensitate, sau tratamentul trebuie întrerupt și inițiate măsuri adecvate. Dacă se reia tratamentul cu metotrexat, acesta trebuie continuat cu precauție prin evaluarea necesității tratamentului și cu atenție sporită pentru posibilitatea apariției toxicității.

Mielosupresia și mucozita sunt, de obicei, efectele toxice care limitează doza. Severitatea depinde de doză, modul și durata utilizării metotrexatului. Mucozita apare după aproximativ 3-7 zile de la utilizarea de metotrexat, leucopenia și trombocitopenia apar după 4-14 zile de la utilizarea de metotrexat. Mielosupresia și mucozita sunt în general reversibile în decurs de 14 zile la pacienții cu mecanisme de eliminare normale.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de metotrexat:

##### ***Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 utilizatori):***

- scăderea numărului de globule albe din sânge responsabile de coagularea acestuia
- scăderea numărului de globule albe din sânge responsabile de apărarea împotriva infecțiilor,
- inflamația mucoasei gurii (stomatită),
- durere abdominală,
- dispariția poftei de mâncare,
- greață,
- vărsături (în special în primele 24-48 de ore după administrarea de metotrexat)
- creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), fosfatază alcalină și bilirubină),
- scăderea clearance-ului creatininei.

##### ***Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 utilizatori):***

- herpes zooster
- scăderea progresivă a numărului de globule roșii din sânge până la forme severe,
- scăderea producției de celule albe și roșii din sânge până la dispariție,
- durere de cap,
- oboseală la eforturi minime,
- somnolență,
- amorțeală și furnicături în mâini și picioare,
- complicații pulmonare, care pot duse la deces,
- diaree,
- înroșirea pielii,
- erupție cutanată roșie,
- mâncărimea pielii.

##### ***Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 utilizatori):***

- infecții oportuniste care, în unele cazuri, pot fi fatale, incluzând pneumonie,
- limfoame maligne,
- reacții alergice,



- șoc anafilactic,
- inflamația vaselor mici de cauză alergică,
- febră,
- scăderea imunității (imunosupresie).
- diabet zaharat,
- spasme foarte puternice generalizate (convulsii),
- encefalopatie/leucoencefalopatie (în cazul utilizării parenterale),
- hemipareză,
- vertij,
- confuzie
- depresie,
- inflamația vaselor de sânge,
- fibroză pulmonară,
- acumulare de lichid în pleură,
- ulcer și hemoragie gastro-intestinală,
- inflamația pancreasului (pancreatită),
- metamorfoză grasă a ficatului,
- fibroză hepatică cronică și hepatociroză,
- scăderea albuminei serice
- căderea părului (alopecie),
- erupții cutanate severe însoțite de ulcerări și durere (sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell)),
- erupție cutanată herpetiformă,
- sensibilizarea pielii la soare sau radiații ultraviolete (fotosensibilitate),
- erupție cutanată însoțită sau nu de mâncărime (urticarie),
- pigmentare crescută a pielii,
- tulburare a vindecării rănilor,
- dureri de mușchi și articulații,
- rarefierea oaselor (osteoporoză),
- dereglarea activității vezicii urinare,
- insuficiență renală,
- inflamația vezicii urinare cu ulcerări,
- tulburări de urinare,
- urinare dificilă,
- scăderea cantității de urină eliminată,
- lipsa urinării (anurie),
- deformări congenitale fetale,
- inflamația vaginului.

***Rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 utilizatori):***

- infecție gravă generalizată,
- scăderea numărului de globule roșii din sânge,
- modificări de comportament,
- tulburări tranzitorii de percepție,
- amorțeli în membre,
- tulburări de vorbire,
- afectarea măduvei spinării,
- vedere încețoșată,
- vedere întunecată,
- scăderea tensiunii arteriale,
- evenimente tromboembolice (inclusiv tromboză arterială, tromboză cerebrală, tromboflebită, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă retiniană și embolie pulmonară),
- inflamația faringelui,
- inflamația intestinului,

- inflamația gingiilor,
- pierdere de sânge prin scaun,
- toxicitate hepatică,
- inflamația ficatului,
- acnee,
- ulcerații ale pielii,
- vânătăi,
- erupție cutanată de culoare,
- eroziuni dureroase ale plăcilor psoriazice,
- pigmentare crescută a unghiilor,
- distrugerea unghiilor,
- creștere a nodulilor reumatoizi,
- fracturi la efort,
- creșterea acidului uric și ureei în sânge,
- concentrații plasmatică crescute ale creatininei,
- avort,
- tulburări ale ciclului menstrual.

***Foarte rare (afectează mai puțin de 1 din 10000 utilizatori):***

- nocardioză,
- histoplasmoză,
- micoză criptococică,
- hepatită cu virus herpes simplex,
- herpes simplex generalizat,
- infecție generalizată gravă cu deces,
- infecții cu citomegalovirus (pneumonie),
- distrugere masivă a celulelor tumorale cu acumulare de acid uric în cantități mari în sânge,
- scăderea numărului de globule roșii din sânge prin scăderea formării acestora,
- creșterea numărului de eozinofile din sânge,
- scăderea unei subpopulații de celule albe din sânge numite neutrofile,
- tulburări ale formării celulelor albe din sânge,
- scăderea concentrației de gamma-globuline din sânge,
- percepție senzorială craniană neobișnuită,
- oboseală musculară excesivă (miastenie),
- dureri ale extremităților,
- tulburări ale gustului,
- meningită aseptică acută,
- umflarea zonei din jurul ochilor,
- inflamația mucoasei pleoapelor,
- tulburări ale vederii la lumina soarelui,
- inflamația conjunctivelor,
- orbire tranzitorie,
- pierderea vederii,
- acumulare de lichid în cavitatea din jurul inimii,
- compresia inimii prin acumulare de lichid în cavitatea din jurul ei,
- inflamația foitei care înconjoară inima,
- boală pulmonară obstructivă cronică,
- astm bronșic,
- pneumonie cu pneumocystis carinii,
- vărsătură cu sânge,
- reactivarea hepatitei cronice,
- necroză hepatică acută,
- insuficiență hepatică,
- furunculoză,

- spargerea venelor mici ale pielii,
- inflamația acută a unghiilor,
- pierdere de sânge sau proteine prin urină,
- moarte fetală,
- afectarea ovulelor și spermatozoizilor,
- incapacitatea de a obține o erecție (impotență),
- infertilitate,
- pierderea apetitului sexual,
- scăderea temporară a concentrației spermatozoizilor,
- scurgeri vaginale,
- tulburări ale menstruației,
- creșterea în volum a sânilor (ginecomastie).

***Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):***

- creșterea presiunii lichidului cefalorahidian după administrarea intratecală,
- inflamația foiței care îmbracă organele din abdomen,
- reactivarea hepatitei B,
- agravarea hepatitei C

Administrarea intravenoasă a metotrexatului poate cauza, de asemenea, encefalită acută și encefalopatie acută, ducând la deces.

Leziunile psoriazice pot exacerba din cauza radiației UV din timpul tratamentului concomitant cu metotrexat. Dermatita și arsurile solare cauzate de radiații pot să reapară în timpul utilizării de metotrexat (numite radiații de recall).

**Reacții adverse în timpul utilizării intratecale de metotrexat**

Toxicitatea SNC care apare după administrarea intratecală de metotrexat se poate manifesta prin diferite modalități:

- Arahnoidită chimică acută (inflamația membranei arahnoidă) care se manifestă prin cefalee, dursalgie, rigiditate a gâtului și febră
- Mielopatie subcutanată, caracterizată prin parapareză/paraplegie (care implică una sau mai multe rădăcini ale nervului spinal)
- Leucoencefalopatie cronică care se manifestă prin confuzie, iritabilitate, somnolență, ataxie, demență, convulsii și comă. Această toxicitate a SNC poate progresa, determinând deces.

Există dovezi că utilizarea concomitentă a radioterapiei cerebrale și administrarea intratecală de metotrexat crește frecvența leucoencefalopatiei (afectare severă și ireversibilă a măduvei spinării). După administrarea intratecală de metotrexat trebuie monitorizată cu atenție posibilele manifestări de neurotoxicitate (iritație meningeală, paralizie tranzitorie sau permanentă, encefalopatie).

De asemenea, administrarea intratecală și intravenoasă de metotrexat poate determina encefalită acută și encefalopatie acută cu rezultat letal.

Există rapoarte de pacienți cu limfom periventricular al SNC care determină hernie cerebrală după tratamentul intratecal cu metotrexat.

**Reacții adverse în timpul utilizării intramusculare de metotrexat**

După **utilizarea intramusculară** de metotrexat pot apărea **reacții adverse locale** (senzație de arsură) sau afecțiuni (formarea de abcese sterile, distrugerea țesutului gras) la nivelul locului de injecție.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta

reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Methotrexat Ebewe

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Methotrexat Ebewe

Substanța activă este metotrexat. Un ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține metotrexat disodic, echivalent a 100 mg metotrexat.

Celelalte componente sunt: hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Methotrexat Ebewe și conținutul ambalajului

*Methotrexat "Ebewe" 1000 mg/10 ml*

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră (10H), tip I, închis cu dop din cauciuc, de culoare gri, sigilat cu capsă din aluminiu, conținând 10 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

*Methotrexat "Ebewe" 5000 mg/50 ml*

Cutie cu un flacon a 50 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Se prezintă sub formă de soluție limpede, de culoare galbenă.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

### Fabricantul

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondeseestrasse 11, 4866 Unterach, Austria  
sau  
Fareva Unterach GmbH  
Mondeseestraße 11, 4866 Unterach am Attersee, Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### S.C. Sandoz S.R.L.

Calea Floreasca nr. 169 A,  
Clădirea A, Etaj 1  
București, Sector 1  
România  
Tel: +40 21 4075160

## **Acest prospect a fost revizuit în Mai 2022.**

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### *Instrucțiuni privind pregătirea/manipularea*

Preparatele parenterale cu metotrexat nu conțin conservanți antimicrobieni. Orice soluție neutilizată se aruncă.

Preparatele parenterale cu metotrexat sunt stabile timp de 24 ore după diluare cu una dintre următoarele soluții pentru perfuzii intravenoase: clorură de sodiu 0,9%, glucoză, clorură de sodiu și glucoză.

Nu trebuie amestecate alte medicamente în aceeași soluție cu metotrexat.

Citotoxicele trebuie utilizate numai de către personal instruit, în departamente dotate corespunzător. Suprafața de lucru va fi acoperită cu hârtie absorbantă.

Trebuie purtate mănuși și ochelari de protecție, pentru a evita contactul accidental cu tegumentele sau cu ochii.

Metotrexatul nu trebuie să vină în contact cu pielea sau mucoasele. În eventualitatea contaminării cu metotrexat, zona afectată trebuie clătită imediat cu apă din abundență.

Preparatele citotoxice nu trebuie manipulate de către persoanele însărcinate.

Soluția rămasă neutilizată și fiolele trebuie distruse prin incinerare. Nu sunt specificate recomandări cu privire la temperatura de incinerare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **Mod de administrare**

Metotrexatul poate fi administrat intramuscular, intravenos (*in bolus* sau în perfuzie), intratecal, intraarterial și intraventricular. Dozele se calculează în funcție de greutatea pacientului sau de suprafața corporală, cu excepția administrării intratecale sau intraventriculare, în care doza maximă recomandată este de 15 mg și concentrația maximă recomandată este de 5 mg/ml. Dozele trebuie reduse în caz de deficit hematologic, de afectare hepatică sau renală. Dozele mai mari (peste 100 mg) se administrează, de regulă, în perfuzie intravenoasă, pe o perioadă de maximum 24 ore. O parte din doză se poate administra prin injecție rapidă intravenoasă inițială.

În cazul administrării intratecale, intraventriculare, intramusculare, intraarteriale sau administrării de doze mici, trebuie utilizat metotrexat de 5 mg/ml sau 10 mg/ml.

### **Valabilitate**

2 ani

S-a demonstrat că soluția diluată cu clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% este stabilă din punct de vedere fizico-chimic timp de 28 de zile, dacă este păstrată la 2-8°C și la temperatura camerei, protejată de lumină. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale soluției diluate sunt în responsabilitatea utilizatorului și ar trebui să nu fie, în mod normal, mai mare de 24 de ore la 2-8°C, dacă diluarea s-a făcut în condiții aseptice controlate și validate.

### **Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.