

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține metotrexat 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, de culoare galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Afecțiuni maligne cum sunt leucemie limfatică acută (LLA), limfoame non-Hodgkiniene, cancer de sân, coriocarcinom.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Adulți și copii:* 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. 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.

Schemele de dozaj variază considerabil, în funcție de indicație.

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.

Regimurile de dozaj pentru folinatul de calciu variază în funcție de doza de metotrexat administrată. În general, se administrează până la 150 mg, în mai multe prize, în decurs de 12-24 ore, prin injecție intramusculară, administrare intravenoasă *in bolus* sau în perfuzie sau pe cale orală, urmate de 12-25 mg intramuscular sau intravenos sau de 15 mg (un comprimat) oral, la intervale de 6 ore, în următoarele 48 ore. Terapia de protecție este inițiată, de obicei, după un interval de 8-24 ore de la începerea administrării injectabile de metotrexat. În cazul utilizării dozelor mai mici (sub 100 mg) de metotrexat poate fi suficientă administrarea unui comprimat (15 mg) de folinat de calciu la intervale de 6 ore, timp de 48-72 ore.

Următoarele regimuri terapeutice sunt numai exemple.

Leucemie:

- 3,3 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu alte citostatice, o dată pe zi, timp de 4-6 săptămâni;
- 2,5 mg/kg la intervale de 2 săptămâni;
- 30 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, ca terapie de întreținere;
- doze mai mari, între 1 și 12 g/m<sup>2</sup> (intravenos la intervale de 1-6 ore) repetate la 1-3 săptămâni;
- 20 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu alte citotoxice, o dată pe săptămână.

Limfoame non-Hodgkiniene:

- terapia asociată cuprinde doze între 500 - 2000 mg/m<sup>2</sup>, o dată pe săptămână sau la intervale de 3 săptămâni.
- o dată pe săptămână, 7 500 mg/m<sup>2</sup> intravenos.

Cancer mamar:

- 40 mg/m<sup>2</sup> intravenos în asociere cu alte citostatice în ziua 1, sau 1 și 3, sau 1 și 8, sau de 3 ori pe an.

Coriocarcinom:

- 15-30 mg pe zi, timp de 5 zile, la intervale de o săptămână sau mai mult.

### 4.3 Contraindicații

Methotrexat Ebewe nu trebuie utilizat în caz de:

- hipersensibilitate la substanța activă – metotrexat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- infecții active severe și/sau existente,
- stomatită, ulcer al tractului gastro-intestinal,
- disfuncție hepatică semnificativă,
- disfuncție renală semnificativă (clearance al creatininei < 60 ml/min),
- afecțiuni ale sistemului hematopoietic (de exemplu, după radioterapie sau chimioterapie),
- imunodeficiență,
- consum crescut de alcool etilic,
- alăptare (vezi pct. 4.6),
- sarcină, cu excepția situației în care există o indicație vitală (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Metotrexatul 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. În tratamentul afecțiunilor neoplazice au fost raportate decese în urma administrării de metotrexat.

În timpul tratamentului cu metotrexat pacienții trebuie monitorizați cu atenție deoarece simptomele de intoxicație pot fi detectate rapid. Pacienții trebuie informați cu privire la posibilele beneficii și riscuri (incluzând semne și simptome precoce de toxicitate) ale tratamentului cu metotrexat. În plus, pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea de a consulta imediat medicul în cazul în care apar simptome de intoxicație, precum și monitorizarea ulterioară a simptomelor de intoxicație (incluziv teste de laborator efectuate cu regularitate).

Deoarece nu a fost dovedit beneficiul terapeutic, utilizarea unor scheme de tratament cu doze mari pentru afecțiunile neoplazice în afara indicațiilor autorizate, trebuie investigate.

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

La pacienții cu reținere patologică de lichid în țesuturile corpului (“al treilea spațiu de distribuție”), precum ascită și revărsat pleural, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metotrexatului este prelungit. Acestea trebuie eliminate înainte de inițierea tratamentului cu metotrexat, dacă este posibil, prin puncție.

**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.

În timpul tratamentului cu metotrexat, o prudență sporită trebuie să fie exercitată **în cazul pacienților cu diabet zaharat insulino-dependenți**, deoarece în cazuri izolate a apărut hepatociroza, fără o creștere a transaminazelor.

La pacienții cu 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). Frecvent au fost observate creșteri acute ale

concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice. Acestea sunt de obicei tranzitorii și asimptomatice, și nu există riscul de hepatopatie ulterioară.

Metotrexatul induce **reactivarea hepatitei B sau agravarea hepatitei C**, uneori cu potențial letal. Unele cazuri de reactivare a hepatitei B au apărut după întreruperea tratamentului cu metotrexat. Pentru a evalua din punct de vedere clinic afecțiunea hepatică preexistentă la pacienții cu hepatită B și C în antecedente trebuie efectuate teste clinice și de laborator. Ca rezultat, tratamentul cu metotrexat poate fi inadecvat pentru unii pacienți.

**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 (vezi pct. 4.8).

După **administrarea intratecală** de metotrexat, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de neurotoxicitate (deteriorare a SNC, 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 (1 g/m<sup>2</sup> suprafață corporală), 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. La pacienții simptomatici au fost observate leucoencefalopatia și/sau calcificări microangiopatice în investigații imagistice de diagnostic.

În caz de **leucemie limfatică acută** metotrexat poate determina dureri la nivelul abdomenului superior stâng (inflamația capsulei splenice ca urmare a distrugerii celulelor leucemice).

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. Biopsia pulmonară a furnizat diferite constatări (de exemplu edem interstițial, infiltrate mononucleare sau granulom necazeificat). 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, uneori 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. Există rapoarte de diseminare a variolei bovine după vaccinarea împotriva variolei 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. O incidență crescută de apariție a limfoamelor în timpul tratamentului cu metotrexat nu a putut fi detectată într-un studiu efectuat mai recent.

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 (vezi pct. 4.9). Astfel, toxicitatea și mortalitatea pot fi reduce considerabil.

Pacienții care prezintă revărsat pleural, ascită, ocluzie a tractului gastro-intestinal, care au utilizat anterior cisplatin, cei deshidratați, cu pH urinar scăzut sau insuficiență renală, prezintă riscul de a avea concentrații plasmatice crescute de metotrexat sau întârziere în scăderea concentrațiilor plasmatice de metotrexat; acestea trebuie monitorizate cu strictețe.

Unii pacienți pot prezenta o 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, începând cu doza de 100 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală. 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. Concentrațiile plasmatice de metotrexat trebuie monitorizate cel puțin 24, 48 și 72 ore și continuu dacă este necesar, pentru a determina cât timp trebuie administrat folinatul de calciu.

În timpul tratamentului cu metotrexat hemoleucograma, incluzând numărul trombocitelor și leucocitelor, trebuie monitorizată continuu (zilnic, până la o dată pe săptămână).

Înainte de terapia asociată, incluzând metotrexat administrat în doze mari, numărul de leucocite și trombocite trebuie să fie peste valorile minime menționate în protocolul tratamentului (leucocite 1000 - 1500/ $\mu$ l, trombocite 50000 - 100000/ $\mu$ l).

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 funcționale hepatice și renale, precum și sumarul de urină trebuie efectuate la intervale regulate.

Creșteri tranzitorii ale transaminazelor de până la de 2-3 ori limita superiară a normalului sunt observate la 13-20% dintre pacienții tratați cu metotrexat. De obicei, acesta nu este un motiv de a schimba schema terapeutică. Cu toate acestea, persistența unor modificări ale nivelului enzimelor hepatice și/sau scăderea albuminei serice poate fi un semn de hepatotoxicitate severă. În cazul în care concentrațiile plasmatiche ale enzimelor hepatice continuă să crească, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. La pacienții cu afecțiuni hepatice existente de o perioadă lungă de timp, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt în orice caz. Evaluările nivelului enzimelor hepatice nu permit nicio predicție a dezvoltării hepatotoxicității morfologice. Chiar și în cazul în care valorile transaminazelor sunt în limite normale, fibroza hepatică identificată histologic sau, mai rar, hepatociroza poate fi prezentă. Dacă concentrațiile plasmatiche ale enzimelor hepatice continuă să crească trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Din cauza utilizării metotrexatului, disfuncția renală se poate exacerba.

Se recomandă monitorizarea creatininei, a ureei și a electroliților în zilele 2 și 3, în special în timpul tratamentului cu doze mari de metotrexat, cu scopul de a diagnostica precoce o tulburare de eliminare a metotrexatului.

Tratamentul cu metotrexat poate determina insuficiență renală acută cu oligurie/anurie și creșterea valorilor creatininei. Aceasta poate fi atribuită cu precizie metotrexatului și a metaboliților săi în tubulii renali.

Dacă există dovezi de afectare a funcției renale (de exemplu efecte secundare grave ale tratamentului anterior cu metotrexat sau obstrucție urinară) decizia de administrare a metotrexatului se va lua pe baza valorilor clearance-ului creatininei. Tratamentul cu doze mari de metotrexat trebuie inițiat numai dacă valorile creatininei și a clearance-ului creatininei sunt în limite normale. Deoarece metotrexatul este eliminat predominant pe cale renală, în caz de afectare renală este anticipată eliminarea întârziată, asociată cu reacții adverse severe. Dacă valoarea creatininei este crescută, doza trebuie redusă; pentru valorile creatininei serice mai mari de 2 mg/dl nu trebuie inițiat tratamentul cu metotrexat. În prezența unei afectări renale preexistente (de exemplu la vârstnici) monitorizarea trebuie efectuată mai frecvent. Acesta se aplică atunci când sunt administrate și alte medicamente care pot afecta eliminarea metotrexatului, determină nefrotoxicitate (de exemplu antireumatice nesteroidiene) sau conduc la afecțiuni hematopoietice.

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 (pH urinar 7).

Condițiile care determină deshidratarea, precum vărsătura, diareea, stomatita, pot crește toxicitatea metotrexatului datorită concentrațiilor plasmatiche crescute. 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 în doze mari în antecedente, stare generală alterată, adolescenți sau vârstnici.

Pot fi necesare verificări mai frecvente la inițierea tratamentului, la modificarea dozei sau în prezența unor evenimente care implică un risc mare de creștere a concentrațiilor plasmaticice 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.

Leucoencefalopatia și/sau calcificările microangiopatice au fost de obicei observate la pacienții simptomatici în investigațiile imagistice de diagnostic.

#### **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. Farmacologia clinică a metotrexatului la vârstnici nu a fost complet investigată. 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.

#### **Conține sodiu.**

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

**Anestezicele** pe bază de oxid nitric potențează efectul metotrexatului asupra metabolismului acidului folic 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.

Administrarea concomitentă de **concentrate eritrocitare** și metotrexat necesită o monitorizare specială a pacientului. La pacienții cărora li se administrează transfuzii de sânge după perfuzii cu metotrexat cu durată de peste 24 ore, poate să apară toxicitatea crescută ca urmare a concentrațiilor plasmaticice mari prelungite de metotrexat.

Medicamentele care cauzează deficit de acid folic și/sau reducerea secreției tubulare, precum sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol, au determinat cazuri rare de toxicitate crescută (mielosupresie) a metotrexatului în timpul tratamentului concomitent. Ca urmare, este necesară precauția specială în deficitul de acid folic deja existent deoarece acesta poate determina creșterea toxicității cu metotrexat.

Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente cu **vitamine care conțin acid folic sau derivați ai acestuia** pot afecta eficacitatea metotrexatului. **Folinatul de calciu administrat în doze mari** poate reduce eficacitatea metotrexatului administrat intratecal.

**Hepatotoxicitatea** poate fi crescută în timpul consumului regulat de alcool etilic sau de medicamente hepatotoxice, de exemplu **azatioprină, leflunomidă, retinoizi** (de exemplu etretinat), *sulfasalazină*. Pacienții care trebuie să utilizeze și medicamente hepatotoxice trebuie monitorizați cu atenție.

În cazuri izolate, **corticosteroidii** administrați concomitent cu metotrexat determină herpes zoster diseminat și nevralgie postherpetică.

Utilizarea asociată de metotrexat și **leflunomidă** poate crește riscul de pancitopenie (reducerea severă a tuturor celulelor sanguine).

Utilizarea concomitentă de **mercaptopurină** și metotrexat poate crește concentrațiile plasmatice 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.

În studiile clinice efectuate la animale, AINS, inclusiv acid salicilic, au determinat o reducere a secreției tubulare de metotrexat și, în consecință, au amplificat efectele toxice ale acestuia. Prin urmare, AINS și dozele mici de metotrexat trebuie asociate numai cu atenție deosebită.

**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.

În cazuri individuale, **penicilinele și sulfonamidele** pot reduce clearance-ul renal al metotrexatului, astfel încât pot apărea concentrații plasmatice crescute de metotrexat în mod concomitent cu toxicitate hematologică și gastrointestinală.

Secreția tubulară renală este redusă de **ciprofloxacina**; utilizarea asociată cu metotrexat trebuie monitorizată cu atenție.

La pacienții cu leucemie limfocitară acută s-a observat o reducere a concentrațiilor plasmatice de **fenitoină** în timpul tratamentului de inducție care, în plus față de prednison, vincristină și 6-mercaptopurină, au utilizat, de asemenea, metotrexat în doze mari și folinat de calciu.

Utilizarea concomitentă de **primetamină sau co-trimoxazol** și metotrexat poate determina pancitopenie, posibil prin inhibarea dihidrofolat reductazei datorită asocierii (a se vedea mai jos interacțiunile dintre sulfonamide și metotrexat).

Administrarea de **procarbazină** în timpul tratamentului cu doze mari de metotrexat crește riscul de insuficiență renală.

Administrarea concomitentă de **inhibitori ai pompei de protoni** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) poate determina întârzierea sau inhibarea eliminării renale, astfel determinând o creștere indirectă a dozei.

Utilizarea asociată a inhibitorilor pompei de protoni cu doze mari de metotrexat trebuie evitată dacă este posibil și se recomandă prudență deosebită la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienții tratați concomitent cu retinoizi, de exemplu etretinat, și metotrexat trebuie monitorizați cu atenție pentru o posibilă hepatotoxicitate crescută.



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

Utilizarea concomitentă de metotrexat și citarabină poate crește riscul de reacții adverse neurologice severe, variind de la cefalee la paralizie, comă și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral.

Metotrexatul poate reduce clearance-ul teofilinei. Prin urmare, concentrațiile sanguine ale teofilinei trebuie monitorizate regulat în cazul administrării concomitente cu metotrexat.

Următoarele medicamente pot determina o toxicitate crescută a metotrexatului ca urmare a deplasării metotrexatului de proteinele plasmatiche: derivați de amidopirină, acid para-aminobenzoic, barbiturice, doxorubicină, contraceptive orale, fenilbutazonă, fenitoină, probenecid, salicilați, sulfonamide, tetraciline și tranchilizante. Aceste medicamente cresc disponibilitatea biologică a metotrexatului (creștere indirectă a dozei) și pot crește toxicitatea. Prin urmare, utilizarea concomitentă de metotrexat trebuie monitorizată cu atenție.

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, trimetopim-sulfametoxazol, citostatice) trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a afecțiunilor hematopoietice profunde ca urmare a tratamentului cu metotrexat.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Metotrexatul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece există date care atestă riscul teratogenic la om (craniofacial, cardiovascular și malformații ale extremităților).

La femeile aflate la vârsta fertilă, înainte de inițierea tratamentului trebuie exclusă cu certitudine prezența sarcinii folosind mijloace adecvate, cum sunt testele de sarcină.

Deoarece femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul și trei luni după întreruperea tratamentului cu metotrexat, trebuie inițiată o formă eficientă de contracepție.

Dacă totuși apare o sarcină în această perioadă sau dacă tratamentul este esențial, trebuie să se acorde consiliere medicală cu privire la riscul efectelor dăunătoare asupra copilului, iar tratamentul trebuie inițiat numai dacă beneficiile depășesc riscurile pentru făt.

Deoarece metotrexat poate fi mutagenic, bărbații și femeile trebuie să utilizeze o formă eficientă de contracepție în timpul și după tratament. Dacă un bărbat sau o femeie dorește să conceapă unui copil, aceștia sunt sfătuiți să se adreseze unui centru de consiliere genetică, dacă este posibil înainte de începerea tratamentului.

##### **Alăptarea**

Întrucât metotrexatul trece în laptele matern, tratamentul este contraindicat în perioada de alăptare. Dacă tratamentul cu metotrexat este esențial în timpul alăptării, alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

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

Deoarece în timpul tratamentului cu metotrexat pot apărea reacții ale sistemului nervos central, precum fatigabilitate și vertij, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje pot fi afectate în cazuri izolate. În asociere cu alcoolul etilic aceste reacții pot crește în intensitate.

#### **4.8 Reacții adverse**

Incidența și severitatea reacțiilor adverse sunt de obicei dependente de doză, modul de utilizare și durata tratamentului cu metotrexat. Deoarece reacțiile adverse pot să apară și la administrarea de doze mici, în orice moment al tratamentului, monitorizarea regulată de către medicul curant este indispensabilă la intervale scurte de timp. 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 (vezi pct. 4.9). 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.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt trombocitopenie, leucopenie, stomatită, durere abdominală, anorexie, greață, și vărsături (în special după primele 24-48 de ore de la administrarea de metotrexat), clearance al creatininei scăzut, precum și creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), fosfatazei alcaline și bilirubinei.

Reacțiile adverse se evaluează în funcție de următoarele frecvențe:

*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:* nu poate fi estimată din datele disponibile

#### **Infecții și infestări**

*Frecvente:* herpes zoster

*Mai puțin frecvente:* infecții oportuniste care, în unele cazuri, pot fi fatale, incluzând pneumonie

*Rare:* sepsis

*Foarte rare:* nocardioză, histoplasmoză, micoză criptococică, hepatită cu virus herpes simplex, herpes simplex diseminat, sepsis cu rezultat letal, infecții cu citomegalovirus (pneumonie)

#### **Tumori benigne, maligne și nespecificate**

*Mai puțin frecvente:* limfoame maligne (vezi pct. 4.4)

*Foarte rare:* sindrom de liză tumorală

#### **Tulburări hematologice și limfatice**

*Foarte frecvente:* trombocitopenie, leucopenie

*Frecvente:* anemie cu evoluție la pancitopenie, mielosupresie cu evoluție la agranulocitoză  
*Rare:* anemie megaloblastică  
*Foarte rare:* anemie aplastică, eozinofilie, neutropenie, limfadenopatie și tulburări limfoproliferative

#### **Tulburări ale sistemului imunitar**

*Mai puțin frecvente:* reacții alergice, șoc anafilactic, vasculită alergică, febră, imunosupresie  
*Foarte rare:* hipogamaglobulinemie

#### **Tulburări metabolice și de nutriție**

*Mai puțin frecvente:* diabet zaharat

#### **Tulburări psihice**

*Mai puțin frecvente:* depresie  
*Rare:* modificări de comportament, tulburări tranzitorii de percepție

#### **Tulburări ale sistemului nervos**

*Frecvente:* cefalee, fatigabilitate, somnolență, parestezii  
*Mai puțin frecvente:* convulsii, encefalopatie/leucoencefalopatie (în cazul utilizării parenterale), hemipareză, vertij, confuzie  
*Rare:* pareză, tulburări de vorbire, inclusiv dizartrie și afazie, mielopatie  
*Foarte rare:* percepție sensorială craniană neobișnuită, miastenie, dureri ale extremităților, disgeuzie, meningită aseptică acută, cu meningism  
*Cu frecvență necunoscută:* creșterea presiunii lichidului cefalorahidian după administrarea intratecală

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

#### **Tulburări oculare**

*Rare:* disopie (vedere încețoșată, vedere întunecată), disopie severă de etiologie necunoscută  
*Foarte rare:* edem periobital, blefarită, epiforă și fotofobie, conjunctivită, orbire tranzitorie, pierderea vederii

#### **Tulburări cardiace**

*Rare:* hipotensiune arterială  
*Foarte rare:* efuziune pericardică, tamponadă pericardică, pericardită

#### **Tulburări vasculare**

*Mai puțin frecvente:* vasculită (ca simptom toxic sever)  
*Rare:* evenimente tromboembolice (inclusiv tromboză arterială, tromboză cerebrală, tromboflebită, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă retiniană și embolie pulmonară)

#### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastiale**

*Frecvente:* complicații pulmonare, pe bază de pneumonie interstițială, alveolită care pot duse la deces (vezi pct. 4.4)  
*Mai puțin frecvente:* fibroză plumonară, revărsat pleural  
*Rare:* faringită  
*Foarte rare:* boală pulmonară obstructivă cronică, astm bronșic-reacții asemănătoare cu tusea, dispnee și rezultat patologic la teste funcționale pulmonare, pneumonie cu pneumocystis carinii

#### **Tulburări gastro-intestinale**

*Foarte frecvente:* stomatită, durere abdominală, anorexie, greață, vărsături (în special în primele 24-48 de ore după administrarea de metotrexat)  
*Frecvente:* diaree  
*Mai puțin frecvente:* ulcer și hemoragie gastro-intestinală, pancreatită  
*Rare:* enterită, gingivită, melenă  
*Foarte rare:* hematemeză

*Cu frecvență necunoscută:* peritonită non-infecțioasă

### **Tulburări hepatobiliare**

*Foarte frecvente:* creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), fosfatază alcalină și bilirubină)

*Mai puțin frecvente:* metamorfoză grasă a ficatului, fibroză hepatică cronică și hepatociroză, scăderea albuminei serice

*Rare:* hepatotoxicitate, hepatită acută

*Foarte rare:* reactivarea hepatitei cronice, necroză hepatică acută, insuficiență hepatică

*Cu frecvență necunoscută:* reactivarea hepatitei B, agravarea hepatitei C

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

*Frecvente:* exantem, eritem, prurit

*Mai puțin frecvente:* alopecie, sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), erupție cutanată herpetiformă, fotosensibilitate, urticarie, pigmentare crescută a pielii, tulburare a vindecării rănilor

*Rare:* acnee, ulcerații ale pielii, echimoze, eritem polimorf, noduloză, eroziuni dureroase ale plăcilor psoriazice, pigmentare crescută a unghiilor, onicoliză, creștere a nodulilor reumatoizi

*Foarte rare:* furunculoză, telangiectazie, paronichie acută

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

### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

*Mai puțin frecvente:* artralgie/mialgie, osteoporoză

*Rare:* fracturi ca urmare a efortului

### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

*Foarte frecvente:* clearance de creatinină redus

*Mai puțin frecvente:* neuropatie severă, insuficiență renală, cistită cu ulcerații, tulburări de micțiune, disurie, oligurie, anurie

*Rare:* hiperuricemie, uree și concentrații plasmatice crescute ale creatininei

*Foarte rare:* azotemir, hematurie, proteinurie

### **Sarcina, perioada puerperală și perinatală**

*Mai puțin frecvente:* deformări congenitale fetale

*Rare:* avort

*Foarte rare:* moarte fetală

### **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

*Mai puțin frecvente:* ulcerații și inflamații vaginale

*Rare:* tulburări menstruale

*Foarte rare:* afectarea ovogenezei/spermatogenezei, impotență, infertilitate, pierderea libidoului, oligospermie tranzitorie, scurgeri vaginale, tulburări ale menstruației, ginecomastie

### **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, dorsalgie, 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 radiației craniene și administrarea intratecală de metotrexat crește frecvența leucoencefalopatiei. După administrarea intratecală de metotrexat trebuie verificate cu atenție semnele 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 injectare.

#### 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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### **Tratament de urgență, simptome și antidot**

#### **Simptomele supradozajului:**

Experiența după punerea pe piață a arătat ca supradozajul cu metotrexat a apărut, în general, după utilizarea pe cale orală dar și după administrarea intravenoasă, intramusculară, respectiv intratecală. În rapoartele privind supradozajul apărut în urma administrării pe cale orală, doza săptămânală a fost administrată inadecvat zilnic (ca doză totală sau divizată în mai multe doze unice).

Simptomele supradozajului cu administrare orală sau intravenoasă a afectat în principal sistemul hematopoietic și gastro-intestinal. Au apărut, de exemplu, leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosupresia, mucozita, stomatita, ulcerul în cavitatea bucală, greața, vărsăturile, precum și ulcerații și hemoragii gastro-intestinale. În unele cazuri nu au existat semne de intoxicație. Ca rezultat al supradozajului există rapoarte care au implicat decese. În aceste cazuri s-au raportat sepsis, șoc septic, insuficiență renală și anemie aplastică.

În urma supradozajului intratecal, simptomele SNC apar asociate cu cefalee, greață și vărsături, convulsii și crampe și encefalopatie toxică acută. În unele cazuri nu s-au observat simptome. În alte cazuri supradozajul intratecal a avut o evoluție letală; s-a raportat hernia cerebrală în asociere cu presiune intracraniană crescută și encefalopatie toxică acută.

### **Măsuri terapeutice în caz de supradozaj**

Pentru prevenirea și tratamentul reacțiilor adverse toxice, folinatul de calciu este disponibil ca antidot specific.

#### a) Prevenirea

În urma administrării unei doze de metotrexat începând cu 100 mg/m<sup>2</sup> trebuie administrat folinat de calciu. Pentru doza și durata utilizării folinatului de calciu ca antidot, vă rugăm să consultați literatura de specialitate.

#### b) Tratament

Tratamentul simptomelor de intoxicație cu doze mici de metotrexat (doză unică < 100 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală) poate fi atribuit cu deficitul de acid tetrahidrofolic: se administrează imediat i.v. sau i.m. folinat de calciu 6-12 mg, cu administrare repetată a aceleiași doze (cel puțin 4 ori), la intervale de 3-6 ore.

În cazul eliminării întârziate de metotrexat în timpul tratamentului cu doze medii și mari, pentru utilizarea folinatului de calciu vă rugăm să consultați literatura de specialitate.

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

În cazul unui supradozaj masiv, pentru a evita precipitarea metotrexatului și a metaboliților săi în tubulii renali, este necesară hidratarea și alcalinizarea urinei.

Dacă intoxicația este cauzată de o eliminare întârziată (concentrații plasmatice de metotrexat!), de exemplu ca rezultat al insuficienței renale acute, pot fi luate în considerare hemodializa și/sau hemoperfuzia. Nici hemodializa standard, nici dializa peritoneală nu au îmbunătățit eliminarea metotrexatului. Un clearance eficient pentru metotrexat a fost realizat prin hemodializă acută, intermitentă cu o dializă cu flux mare.

Supradozajul accidental intratecal poate solicita măsuri sistemice intensive:

Administarea **sistemică – nu intratecală!** – de folinat de calciu, diureză alcalină, drenaj rapid al lichidului cefalorahidian și perfuzie ventriculo-lombară.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimetaboliți, analogi ai acidului folic, codul ATC: L01BA01.

Metotrexatul, un derivat al acidului folic, aparține clasei de agenți citotoxici cunoscută sub denumirea de antimetaboliți. El acționează în special în faza "S" a diviziunii celulare, prin inhibarea competitivă a enzimei dihidrofolat-reductaza, prevenind astfel reducerea dihidrofolatului la tetrahidrofolat, etapă necesară în procesul de sinteză a ADN și în replicarea celulară. Țesuturile cu proliferare activă, cum sunt celulele maligne, măduva osoasă, celulele fetale, mucoasa oro-faringiană și intestinală și celulele vezicii urinare sunt, în general, mai sensibile la efectul metotrexatului. Când proliferarea celulară din țesuturile maligne este mai intensă decât în țesuturile normale, metotrexatul poate diminua creșterea malignă, fără leziuni ireversibile pe țesuturile normale.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Metotrexatul este, în general, absorbit complet după administrare parenterală. Concentrația plasmatică maximă se atinge la 30-60 minute după administrarea intramusculară. După administrare intravenoasă, volumul inițial de distribuție este de aproximativ 0,18 l/kg (18% din greutatea corporală), iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 0,4-0,8 l/kg (40-80% din greutatea corporală). Metotrexatul intră în competiție cu folații reduși în cadrul procesului de transport activ, mediat de un singur transportor și desfășurat la nivelul membranelor celulare. La concentrații plasmatice de peste 100 μM, difuzia pasivă devine calea principală prin care se ating concentrații intracelulare eficiente. În plasmă, metotrexatul este legat de proteine în proporție de aproximativ 50%.

După administrarea orală sau parenterală, metotrexatul nu traversează bariera hemato-encefalică în cantități terapeutice. Concentrații mari de medicament în lichidul cefalorahidian pot fi obținute prin administrare intratecală.

Metotrexatul este acumulat reversibil în exsudatele pleurale și ascită, motiv pentru care eliminarea lui din organism poate fi prelungită semnificativ (vezi și pct. 4.4).

Metotrexatul este metabolizat predominant sub trei forme: 7-hidroxi-metotrexatul este produs de aldehyd-oxidaza hepatică, mai ales după administrarea perfuzabilă de doze mari; deși are o afinitate de 200 ori mai mică pentru dihidrofolat-reductază, poate juca un rol în captarea celulară a metotrexatului, în poliglutamizarea și inhibarea sintezei ADN. Acidul 2,4-diamino-N-metilpteroic (DAMPA) este produs de o carboxipeptidază bacteriană enterică. După administrarea intravenoasă de metotrexat, DAMPA reprezintă numai 6% din metaboliții decelați în urină. Poliglutamizarea metotrexatului duce la acumularea intracelulară a medicamentului, care nu este în echilibru cu concentrația extracelulară de metotrexat. Datorită competiției dintre metotrexat și folații naturali pentru ocuparea situsului activ al poliglutamil-sintetazei, un nivel intracelular ridicat de metotrexat va duce la creșterea sintezei de metotrexatopoliglutamit, accentuând efectul citotoxic al medicamentului.

S-a observat că timpul de înjumătățire terminal al metotrexatului este de aproximativ 3-10 ore pentru pacienții ce primesc tratament pentru psoriazis sau poliartrită reumatoidă sau doze mici antineoplazice (sub 30 mg/m<sup>2</sup>). La pacienții care primesc doze mari de metotrexat, timpul de înjumătățire terminal este de 8-15 ore. Excreția renală este principala cale de eliminare, fiind dependentă de doză și de calea de administrare. În cazul administrării intravenoase, 80-90% din doza administrată este excretată neschimbată în urină, în decurs de 24 ore. Are loc și o excreție biliară limitată, ce reprezintă până la 10% din doza administrată. Se presupune că există un circuit entero-hepatic al metotrexatului.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Metotrexatul acționează în special pe țesuturile proliferative.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere: metotrexatul poate induce efecte teratogene și embrioletale la mai multe specii, la doze netoxice pentru mamă.

Studiile de carcinogenitate efectuate la animale, au demonstrat că metotrexatul nu are potențial carcinogen. Deși s-a constatat că produce modificări cromozomiale ale celulelor somatice animale și ale celulelor măduvei osoase umane, aceste efecte sunt tranzitorii și reversibile. Datele obținute de la pacienții tratați cu metotrexat sunt insuficiente pentru evaluarea unui eventual risc carcinogen crescut.

Mutagenitate: testele *in vitro* și *in vivo* la mamifere au dovedit că metotrexatul este genotoxic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu,  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Substanțe puternic oxidante și acizi tari. În amestec cu clorhidrat de clorpromazină, droperidol, idarubicină, clorhidrat de metoclopramidă, heparină, fosfat sodic de prednisolon și prometazină pot să apară fenomene de precipitare sau o soluție turgescență.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani, în ambalajul original.  
Cel mult 24 ore, după diluare.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

#### **6.5 Natura 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 din sticlă incoloră, tip I, închis cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri, prevăzut cu capsă din aluminiu și disc din polipropilenă; flaconul conține 50 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Preparatele parenterale cu metotrexat nu conțin conservanți antimicrobieni. Orice soluție nefolosită 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.

#### ***Manipularea medicamentelor citotoxice***

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

Se vor purta mănuși și ochelari de protecție, pentru a evita contactul accidental cu tegumentele sau cu ochii.

Metotrexatul nu este caustic și nu produce leziuni dacă vine în contact cu tegumentele. Totuși, zona afectată trebuie spălată imediat cu apă. Dacă există riscul de absorbție sistemică a unei cantități semnificative de metotrexat, indiferent de cale, se va administra folinat de calciu pentru protecție.

Preparatele citotoxice nu trebuie manipulate de personal feminin în timpul sarcinii.

Resturile vor fi distruse prin incinerare. Nu sunt specificate recomandări cu privire la temperatura de incinerare.

A se manipula conform recomandărilor pentru citotoxice.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11471/2019/01



11472/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019

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