

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metorthrit 10 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține metotrexat 10 mg.

1 seringă preumplută cu 0,75 ml soluție injectabilă conține metotrexat 7,5 mg.

1 seringă preumplută cu 1 ml soluție injectabilă conține metotrexat 10 mg.

1 seringă preumplută cu 1,5 ml soluție injectabilă conține metotrexat 15 mg.

1 seringă preumplută cu 2 ml soluție injectabilă conține metotrexat 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 3,8 mg/ml (0,16 mmoli sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede, practic lipsită de particule vizibile, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Metorthrit este indicat pentru tratamentul:

- artritei reumatoide active la pacienții adulți,
- formelor poliartrite de artrită juvenilă idiopatică severă, activă, atunci când răspunsul la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat,
- psoriazisului rebel la tratament, sever și invalidant, care nu răspunde în mod adecvat la alte forme de tratament cum sunt fototerapia, PUVA și retinoizii, precum și artritei psoriazice severe la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Avertisment important cu privire la dozarea Metorthrit (metotrexat):

În tratamentul artritei reumatoide, al artritei juvenile idiopatică active, al psoriazisului și al artritei psoriazice, care necesită administrarea dozei o dată pe săptămână, Metorthrit (metotrexat) **trebuie să fie utilizat o dată pe săptămână**. Erorile de administrare a Metorthrit (metotrexat) pot provoca reacții adverse grave, inclusiv deces. Vă rugăm să citiți cu multă atenție această secțiune a Rezumatului caracteristicilor produsului.

Metorthrit se administrează injectabil **o dată pe săptămână**.

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

Se recomandă precizarea unei anumite zile din săptămână ca „zi pentru administrarea injecției”.

Pacienții trebuie să fie educați și instruiți cu privire la tehnica corectă de injectare, atunci când își autoadministrează metotrexat. Prima administrare a Metorthrit trebuie făcută sub strictă supraveghere medicală.

Doze

Doza la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă

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

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

Tratamentul cu metotrexat al poliartritei reumatoidale constituie un tratament de lungă durată.

Doza la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani, cu forme poliartrite de artrită juvenilă idiopatică (AIJ)

Doza recomandată este de 10-15 mg/m² suprafață corporală (SC)/**o dată pe săptămână**. În cazurile refractare la tratament, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m² suprafață corporală (SC)/**o dată pe săptămână**.

Cu toate acestea, în cazul creșterii dozei se recomandă creșterea frecvenței de monitorizare a tratamentului.

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

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

Singuranța și eficacitatea Metorthrit la copiii cu vârsta < 3 ani nu a fost stabilită (vezi pct. 4.4). Nu există date disponibile.

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

Se recomandă administrarea parenterală a unei doze de testare de 5-10 mg, cu o săptămână înainte de inițierea tratamentului, pentru a decela reacțiile adverse idiosincrazice.

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată fie subcutanat, fie intramuscular sau intravenos. Doza trebuie crescută treptat în funcție de necesități, dar nu trebuie depășită o doză săptămânală maximă de 25 mg metotrexat. Dozele care depășesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special cu supresia măduvei osoase.

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

După obținerea răspunsului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficientă de întreținere. Doza mai mare de 25 mg poate fi justificată din punct de vedere clinic numai în unele cazuri excepționale, însă ea nu trebuie să depășească doza săptămânală maximă de 30 mg metotrexat deoarece toxicitatea va crește foarte mult.

Tratamentul cu metotrexat al psoriazisului vulgar și al artritei psoriazice constituie un tratament de lungă durată.

Pacienți cu insuficiență renală:

Metorthrit trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dozele trebuie ajustate după cum urmează:

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză
≥60	100%
30-59	50%
<30	Metorthrit nu trebuie utilizat

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Dacă este absolut necesar, metotrexatul trebuie administrat cu mare prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă activă sau în antecedente, în special datorată consumului de alcool etilic.

Administrarea metotrexatului este contraindicată în cazul în care valorile bilirubinei sunt >5 mg/dl (85,5 μmol/l) (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Trebuie luată în considerare reducerea dozei la pacienții vârstnici din cauza funcțiilor hepatice și renale reduse, precum și a scăderii rezervelor de foliați care apar odată cu înaintarea în vârstă (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.8 sau 5.2).

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

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

Mod de administrare:

Medicamentul este numai pentru o singură administrare.

Metorthrit soluție injectabilă poate fi administrat pe cale subcutanată, intramusculară sau intravenoasă.

La adulți, administrarea intravenoasă trebuie efectuată în bolus.

Pentru instrucțiuni suplimentare de utilizare și manipulare, vezi pct. 6.6.

Durata totală a tratamentului este decisă de către medic.

Soluția injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule.

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

Notă

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

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

4.3 Contraindicații

Metorthrit este contraindicat în:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență hepatică severă, dacă bilirubina serică este >5 mg/dl (85,5 μmol/l) (vezi pct. 4.2);
- abuz de alcool etilic;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4);

- discrazii sanguine preexistente, cum sunt hipoplazia măduvei osoase, leucopenia, trombocitopenia sau anemia semnificativă;
- infecții severe, acute sau cronice, cum sunt tuberculoza, HIV sau alte sindroame de imunodeficiență;
- stomatită, ulcerații ale cavității orale și boală ulceroasă gastro-intestinală activă cunoscută;
- sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6);
- vaccinare concomitentă cu vaccinuri cu virusuri vii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie să fie informați în mod clar că tratamentul urmează să fie aplicat **o dată pe săptămână**, nu zilnic. Administrarea incorectă a metotrexatului poate determina reacții adverse severe, inclusiv reacții adverse cu potențial fatal. Profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții trebuie informați în mod complet.

Pacienții care urmează tratamentul trebuie să fie supravegheați în mod adecvat, astfel încât semnele unor posibile efecte toxice sau reacții adverse să poată fi detectate și evaluate în cel mai scurt timp posibil. Prin urmare, administrarea metotrexatului trebuie să se facă numai de către medici a căror instruire și experiență includ utilizarea tratamentului cu antimetaboliți, ori sub supravegherea acestora. Datorită riscului unor reacții toxice severe sau chiar letale, pacientul trebuie informat în mod complet de către medic cu privire la riscurile implicate (incluzând semne și simptome precoce ale toxicității) și la măsurile de siguranță recomandate.

Aceștia trebuie să fie informați asupra necesității consultului medical imediat la apariția semnelor de toxicitate precum și de necesitatea monitorizării semnelor de intoxicație (incluzând teste de laborator repetate la intervale regulate de timp).

Dozele care depășesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu creșterea semnificativă a toxicității, în special a suprimării funcției măduvei osoase.

Fertilitatea și capacitatea de reproducere

Fertilitatea

La om, s-au raportat oligospermie, disfuncții menstruale și amenoree cauzate de metotrexat în timpul tratamentului și pentru o scurtă perioadă după oprirea acestuia, precum și afectarea fertilității, afectarea spermatogenezei și a ovogenezei pe durata administrării sale; aceste efecte par să fie reversibile odată cu întreruperea tratamentului.

Teratogenitate. Riscul asupra capacității de reproducere

La om, metotrexatul determină embriotoxicitate, avort și malformații fetale. Din aceste motive, este necesar să se discute cu pacientele cu potențial fertil posibilele riscuri ale efectelor asupra funcției de reproducere, riscului de avort și de malformații congenitale (vezi pct. 4.6). Absența sarcinii trebuie confirmată înainte de utilizarea Metothrit. În cazul tratamentului aplicat femeilor aflate la vârsta maturității sexuale, trebuie instituite măsuri eficiente de contracepție pe durata tratamentului și timp de cel puțin șase luni după întreruperea acestuia.

Pentru recomandări privind măsurile contraceptive la bărbați, vezi pct. 4.6.

Trebuie evitat contactul metotrexatului cu tegumentul și mucoasele. În cazul contaminării, zonele afectate trebuie clătite cu apă din abundență.

Examinări și măsuri de siguranță recomandate:

Înainte de inițierea sau de reinstituirea tratamentului cu metotrexat după o perioadă de pauză:

Trebuie efectuate hemoleucograma completă cu formula leucocitară și cu determinarea plachetelor sanguine, enzimele hepatice, bilirubina, albumina serică, radiografia toracică și testele funcționale renale. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, se vor exclude tuberculoza și hepatita.

În timpul tratamentului:

Testele enumerate mai jos trebuie efectuate săptămânal în primele două săptămâni, apoi o dată la interval de două săptămâni pentru următoarea lună, apoi în funcție de numărul de leucocite și de stabilitatea pacientului cel puțin o dată pe lună în următoarele șase luni și în continuare o dată la 3 luni.

În cazul creșterii dozelor trebuie luată în considerare creșterea frecvenței monitorizării. În mod special, pacienții vârstnici trebuie examinați la intervale scurte de timp pentru depistarea precoce a semnelor de toxicitate.

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

Supresia hematopoietică determinată de metotrexat poate să apară brusc și la doze aparent sigure. Orice scădere marcată a numărului de leucocite sau de plachete sanguine implică întreruperea imediată a administrării medicamentului și instituirea unui tratament de susținere adecvat. Pacienții trebuie instruiți să raporteze toate semnele și simptomele sugestive pentru prezența unei infecții. Pacienții care utilizează concomitent medicamente hematotoxice (de exemplu, leflunomidă) trebuie să fie monitorizați îndeaproape în ceea ce privește hemoleucograma și numărul de plachete sanguine. În timpul tratamentului pe termen lung cu metotrexat trebuie efectuate biopsii osoase.

3. Teste funcționale hepatice:

Trebuie acordată atenție deosebită apariției toxicității hepatice. Tratamentul nu trebuie instituit sau trebuie întrerupt în cazul în care, pe durata tratamentului, sunt prezente sau apar rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice sau biopsiei hepatice. Aceste rezultate anormale trebuie să revină la normal în decurs de două săptămâni, după care se poate reîncepe tratamentul, la indicația medicului.

La 13-20% dintre pacienți se observă creșteri tranzitorii ale transaminazelor de 2-3 ori față de limita superioară a valorilor normale. Anomaliile persistente ale enzimelor hepatice și/sau scăderea albuminei serice pot fi indicatori ai hepatotoxicității severe.

Diagnosticul enzimatic nu oferă predicții adecvate ale instalării hepatotoxicității detectabile prin examen morfopatologic; chiar și în cazul valorilor normale ale transaminazelor hepatice pot fi prezente fibroza hepatică detectabilă numai prin examen histopatologic și, mult mai rar, ciroză hepatică.

În indicațiile reumatologice, nu există date care să susțină necesitatea utilizării biopsiei hepatice pentru monitorizarea hepatotoxicității. La pacienții cu psoriazis, necesitatea efectuării biopsiei înainte și în timpul tratamentului este controversată. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a stabili dacă seriile de teste biochimice hepatice sau determinarea propeptidei colagenului de tip III pot decela într-un mod suficient hepatotoxicitatea. Evaluarea trebuie efectuată diferențiat în fiecare caz și trebuie să facă diferența dintre pacienții care nu prezintă factori de risc și cei care prezintă factori de risc cum sunt 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 și tratament de lungă durată cu metotrexat sau doze cumulative de 1,5 g sau mai mari.

În cazul unei creșteri constante a valorilor enzimelor hepatice, trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului.

Datorită potențialului efect toxic la nivelul ficatului, nu trebuie administrate alte medicamente hepatotoxice suplimentare în cursul tratamentului cu metotrexat decât dacă este absolut necesar, iar consumul de alcool etilic trebuie evitat sau redus în mare măsură (vezi pct. 4.5). Trebuie efectuată o monitorizare mai atentă a enzimelor hepatice la pacienții care utilizează concomitent alte medicamente

hepatotoxice (de exemplu leflunomidă). Acest lucru trebuie avut în vedere și în cazul administrării concomitente de medicație hematotoxică (de exemplu, leflunomidă).

Se recomandă prudență la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent deoarece în timpul tratamentului cu metotrexat, în cazuri izolate, ciroza hepatică se poate dezvolta fără creșterea tranzitorie a transaminazelor hepatice.

4. Funcția renală trebuie monitorizată prin teste funcționale renale și analize de urină (vezi pct. 4.2 și 4.3):

În cazul creșterii creatininei serice doza trebuie redusă. În cazul creșterii creatininemiei peste 2 mg/dl nu trebuie efectuat tratament cu metotrexat.

Având în vedere că metotrexatul se elimină predominant pe cale renală, este de așteptat o creștere a concentrațiilor serice în caz de insuficiență renală, care poate determina apariția reacțiilor adverse severe. În cazul unei posibile insuficiențe renale (de exemplu, la pacienții vârstnici), se recomandă o monitorizare mai frecventă. Aceasta este valabilă în special în cazul administrării concomitente de medicamente care afectează excreția metotrexatului, determină afectare renală (exemplu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene) sau care pot conduce la afectarea formării elementelor figurate sanguine. În prezența factorilor de risc, cum sunt insuficiența renală, administrarea concomitentă a medicamentelor nesteroidiene nu se recomandă. Deshidratarea poate, de asemenea, crește toxicitatea metotrexatului.

5. Aparatul respirator:

Se va acorda o atenție deosebită detectării simptomelor de insuficiență pulmonară funcțională și, dacă este necesar, se vor efectua teste funcționale pulmonare. Poate să apară pneumonie interstițială acută sau cronică, deseori asociată cu eozinofilia sanguină, fiind raportate decese cauzate de aceasta. Simptomele pulmonare tipice induse de metotrexat includ dispnee, tuse (în special tuse seacă, neproductivă), durere toracică și febră pentru care pacienții trebuie monitorizați la fiecare vizită de control. Pacienții trebuie informați despre riscul pneumoniei și sfătuiți să-și anunțe imediat medicul dacă manifestă tuse persistentă sau dispnee.

În plus, s-au raportat cazuri de hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare asociate tratamentului cu metotrexat utilizat în indicații reumatologice și conexe. Acest eveniment poate fi asociat, de asemenea, cu vasculită și alte comorbidități. Atunci când se suspectează prezența unei hemoragii pulmonare alveolare se va avea în vedere efectuarea unor investigații prompte, în vederea confirmării diagnosticului.

Metotrexatul trebuie întrerupt imediat la pacienții cu simptome pulmonare și aceștia trebuie investigați atent (inclusiv prin radiografia toracică) pentru a exclude existența infecțiilor și a tumorilor. Dacă sunt suspectate afecțiuni pulmonare induse de metotrexat trebuie inițiat tratament cu corticosteroizi iar tratamentul cu metotrexat nu se va relua.

Afecțiunile pulmonare induse de metotrexat nu au fost întotdeauna complet reversibile.

Simptomele pulmonare necesită un diagnostic rapid și întreruperea tratamentului cu metotrexat. Afecțiunile pulmonare determinate de metotrexat, așa cum este pneumonita, pot să apară în mod subit în orice etapă a tratamentului, nu au fost întotdeauna complet reversibile și au fost raportate la orice doză (incluzând doze mici de 7,5 mg pe săptămână).

În timpul tratamentului cu metotrexat pot să apară infecții oportuniste, incluzând pneumonie cu *Pneumocistis jiroveci* care poate avea evoluție letală. Dacă un pacient prezintă simptome pulmonare trebuie avut în vedere diagnosticul de pneumonie cu *Pneumocistis jiroveci*.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență pulmonară.

6. Efecte asupra sistemului imunitar:

Se recomandă prudență specială în prezența infecțiilor cronice, inactice (de exemplu, herpes zoster, tuberculoză, hepatită cu virus B sau C) din cauza unei eventuale activări.

Din cauza efectelor sale asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate afecta răspunsul la vaccinare și poate influența rezultatele testelor imunologice. În timpul tratamentului cu metotrexat nu trebuie efectuată vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii.

La pacienții cărora li se administrează doze mici de metotrexat pot să apară limfoame maligne, caz în care tratamentul trebuie întrerupt. Dacă nu apar semne de remisie spontană a limfomului este necesară instituirea tratamentului citotoxic.

La pacienții cu acumulare patologică de lichid în cavități ale corpului („al treilea spațiu” de distribuție) cum sunt ascita sau revărsatul pleural, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metotrexatului este prelungit. Exudatele pleurale și ascita trebuie drenate înainte de inițierea terapiei cu metotrexat.

Afecțiuni care determină deshidratare cum sunt emeza, diareea, stomatita, pot determina creșterea toxicității metotrexatului datorită concentrațiilor plasmatice crescute de substanță activă. În aceste cazuri, utilizarea metotrexatului trebuie întreruptă până la dispariția simptomelor.

Este important să se identifice pacienții cu valori ale metotrexatului posibil crescute timp de 48 ore de la tratament, deoarece altfel toxicitatea metotrexatului poate deveni ireversibilă.

Diareea și stomatita ulcerativă pot fi efecte toxice care necesită întreruperea terapiei, altfel pot să apară enterită hemoragică și deces prin perforație intestinală.

Dacă apar hematemeză, melenă sau hematochezie, tratamentul trebuie întrerupt.

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.

Preparatele cu vitamine sau alte medicamente care conțin acid folic sau acid folinic sau derivați ai acestora pot scădea eficacitatea metotrexatului.

Dermatita indusă de radiații și arsurile solare pot să reapară în cursul terapiei cu metotrexat (reacții de reactivare). Leziunile psoriazice pot fi exacerbate sub acțiunea radiațiilor UV și a metotrexatului administrate concomitent.

Utilizarea la copii cu vârsta < 3 ani nu este recomandată având în vedere că sunt disponibile date insuficiente privind eficacitatea și siguranța la acest grup de vârstă (vezi pct. 4.2).

Encefalopatia/leucoencefalopatia au fost raportate la pacienții cu patologie neoplazică cărora li s-a administrat tratament cu metotrexat și acestea nu pot fi excluse în cazul tratamentului cu metotrexat în patologia non-neoplazică.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

AINS inclusiv acidul salicilic

În studiile la animale, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) incluzând acidul salicilic, au determinat scăderea secreției tubulare a metotrexatului și, ca o consecință, creșterea efectului toxic al acestuia. Totuși, în studii clinice, în care AINS și acidul salicilic au fost administrate pacienților cu poliartrită reumatoidă în asociere cu metotrexatul, nu s-a remarcat creșterea reacțiilor adverse. Tratamentul poliartritei reumatoide cu astfel de medicamente poate fi continuat în timpul terapiei cu doze mici de metotrexat, dar numai sub o atentă supraveghere medicală.

Hepatotoxicitate

Consumul periodic de alcool etilic și administrarea suplimentară de medicamente hepatotoxice crește probabilitatea efectelor toxice ale metotrexatului.

Pacienții care utilizează metotrexat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, leflunomidă, azatioprină, sulfasalazină, retinoizi) trebuie să fie atent monitorizați pentru posibila creștere a hepatotoxicității. Consumul de alcool etilic trebuie evitat în timpul tratamentului cu Metothrit.

Asocierea terapeutică dintre metotrexat și retinoizi, cum sunt acitretinul și etretinatul, crește riscul de hepatotoxicitate.

Medicamente hematotoxice

Administrarea medicamentelor cu efect hematotoxic adițional (de exemplu, metamizol) crește posibilitatea efectelor hematotoxice severe ale metotrexatului.

Interacțiuni farmacocinetice

Trebuie avute în vedere interacțiunile farmacocinetice dintre metotrexat, medicamente anticonvulsivante (scad concentrația metotrexatului în sânge) și 5-fluorouracil (crește timpul de înjumătățire al 5-fluorouracilului).

Modificări ale biodisponibilității metotrexatului

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

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

Antibioticele, cum sunt penicilinele, glicopeptidele, sulfonamidele, ciprofloxacina și cefalotina pot, în cazuri izolate, să reducă clearance-ul metotrexatului și astfel pot determina concentrații serice crescute ale metotrexatului, cu toxicitate hematologică și gastro-intestinală.

Antibioticele cu administrare orală, cum sunt tetraciclinele, cloramfenicolul și antibioticele neabsorbabile cu spectru larg, pot reduce absorbția intestinală a metotrexatului sau să interfere cu circulația enterohepatică prin inhibarea florei intestinale sau suprimarea metabolismului bacterian. Colestiramina poate crește eliminarea non-renală a metotrexatului prin întreruperea circulației enterohepatice. În cazul asocierii cu alte medicamente citostatice trebuie luată în considerare diminuarea clearance-ului metotrexatului.

Administrarea în asociere cu inhibitori ai pompei de protoni cum sunt omeprazolul sau pantoprazolul poate determina interacțiuni medicamentoase. Administrarea concomitentă a metotrexatului și omeprazolului a determinat o întârziere a eliminării renale a metotrexatului. Într-un singur caz, când metotrexatul s-a administrat în asociere cu pantoprazolul, s-a observat inhibarea eliminării renale a metabolitului 7- hidroximetotrexat, care s-a manifestat prin mialgii și frisoane.

Medicamente care pot avea reacții adverse asupra măduvei osoase

În cazul administrării de medicamente care pot determina reacții adverse la nivelul măduvei osoase (de exemplu sulfonamide, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamină), trebuie avut în vedere riscul major de tulburări hematopoietice.

Metabolismul folatului

Administrarea concomitentă de medicamente care determină deficit de folați (de exemplu, sulfonamide, trimetoprim/sulfametoxazol) poate determina creșterea toxicității metotrexatului. De aceea, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu deficit preexistent de acid folic. Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente conținând acid folic sau preparate cu vitamine care conțin acid folic sau derivați, poate afecta eficacitatea metotrexatului.

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

Alte medicamente antireumatice

În general, în cazul administrării de Metorthrit în asociere cu alte medicamente antireumatice (de exemplu săruri de aur, penicilamină, hidroxiclochină, sulfasalazină, azatioprină, ciclosporină) nu sunt anticipate creșteri ale efectelor toxice ale metotrexatului.

În cazul asocierii metotrexatului cu sulfasalazină poate să crească eficacitatea metotrexatului prin inhibarea sintezei acidului folic de către sulfasalazină, rezultând creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse, ceea ce s-a observat în cadrul câtorva studii, la un număr redus de pacienți.

Ciclosporină

Ciclosporina poate potența eficacitatea și toxicitatea metotrexatului. Există un risc crescut de disfuncție renală. În plus, există o plauzibilitate biologică a imunosupresiei excesive și a complicațiilor asociate acesteia.

Teofilină și cafeină

Metotrexatul poate determina scăderea clearance-ului teofilinei, de aceea concentrațiile teofilinei trebuie monitorizate în cazul utilizării concomitente cu metotrexatul.

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

Leflunomidă

Utilizarea metotrexatului în asociere cu leflunomidă poate crește riscul de pancitopenie.

Metotrexatul determină creșterea concentrației plasmatice a mercaptopurinelor. De aceea, asocierea acestora poate necesita ajustarea dozelor.

Medicamente imunomodulatoare

În special în intervențiile chirurgicale ortopedice în care susceptibilitatea la infecții este mare, asocierea de metotrexat cu medicamente imunomodulatoare trebuie utilizată cu precauție.

Radioterapie

Radioterapia efectuată pe durata tratamentului cu metotrexat poate crește riscul de necroză a țesuturilor moi sau celei osoase.

Vaccinuri

Având în vedere posibilul efect asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate modifica răspunsul la vaccinare și poate influența rezultatele testelor imunologice (procedurilor imunologice pentru înregistrarea reacțiilor imune). În timpul tratamentului cu metotrexat nu trebuie efectuată vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/ contracepția la femei

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul terapiei cu metotrexat și trebuie utilizate măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu metotrexat și cel puțin 6 luni după aceea (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea terapiei, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie informate cu privire la riscul de malformații asociat cu metotrexatul și trebuie exclusă cu certitudine existența unei sarcini 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 discontinuitate în folosirea măsurilor contraceptive).

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Contracepția la bărbați

Nu se cunoaște dacă metotrexatul este prezent în spermă. Studiile pe animale au demonstrat că metotrexatul este genotoxic, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra spermatozoidelor nu poate fi exclus în totalitate. Dovezile clinice limitate nu indică un risc crescut de malformații sau avort spontan după expunerea paternă la doze mici de metotrexat (mai puțin de 30 mg/săptămână). Pentru doze mai mari, nu există date suficiente pentru a estima riscurile de malformații sau avort spontan după expunerea paternă.

Ca măsuri de precauție, pacienților de sex masculin, activi din punct de vedere sexual, sau partenerelor lor li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive sigure în timpul tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 6 luni după încetarea tratamentului cu metotrexat. Bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul terapiei cu metotrexat sau timp de 6 luni după întreruperea acesteia.

Sarcina

Metotrexatul este contraindicat în timpul sarcinii în indicații non-oncologice (vezi pct. 4.3).

Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului cu metotrexat sau timp de 6 luni după acesta, trebuie oferite recomandări medicale privind riscul de efecte nocive asupra copilului, asociate cu tratamentul, și trebuie efectuate ecografiile pentru confirmarea dezvoltării normale a fătului.

În studiile pe animale, metotrexatul a prezentat toxicitate pentru reproducere, în special în timpul primului trimestru (vezi pct. 5.3). Metotrexatul s-a dovedit a avea efect teratogen pentru om; s-a raportat că a cauzat moartea fătului, avorturi spontane și/sau anomalii congenitale (de exemplu, craniofaciale, cardiovasculare, legate de sistemul nervos central și de extremități).

Metotrexatul este un teratogen uman puternic, cu risc crescut de avort spontan, întârziere a creșterii intrauterine și malformații congenitale în cazul expunerii în timpul sarcinii.

- Au fost raportate avorturi spontane la 42,5% din femeile gravide expuse la tratamentul cu metotrexat în doze mici (mai puțin de 30 mg/săptămână), comparativ cu o rată de 22,5% raportată la pacientele cu aceeași boală care au fost tratate cu alte medicamente decât metotrexat.
- Malformațiile majore au apărut la 6,6% din nou-născuții vii la femeile expuse la tratamentul cu metotrexat în doze mici (mai puțin de 30 mg/săptămână) în timpul sarcinii, comparativ cu aproximativ 4% din nou-născuții vii la pacientele cu aceeași boală tratate cu alte medicamente decât metotrexat.

Nu sunt disponibile date suficiente privind expunerea la metotrexat în timpul sarcinii în doze mai mari de 30 mg/săptămână, dar sunt de așteptat rate mai mari ale avorturilor spontane și malformațiilor congenitale.

Atunci când administrarea metotrexatului a fost întreruptă înainte de concepție, s-au raportat sarcini normale.

Alăptarea

Deoarece metotrexatul se excretă în laptele matern și poate produce reacții adverse la sugar, tratamentul este contraindicat în timpul perioadei de alăptare (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu metotrexat este absolut necesar în perioada de alăptare, trebuie întreruptă alăptarea înainte de tratament.

Fertilitatea

Metotrexatul afectează spermatogeneza și ovogeneza și poate scădea fertilitatea. La om, s-a raportat că metotrexatul a cauzat oligospermie, disfuncție menstruală și amenoree. În majoritatea cazurilor, aceste efecte par a fi reversibile după întreruperea tratamentului.

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

Metotrexatul are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului pot să apară simptome la nivelul sistemului nervos central (SNC), cum sunt fatigabilitate și amețeli.

4.8 Reacții adverse

Sinteza profilului de siguranță

Apariția și severitatea reacțiilor adverse depinde de doză și frecvența administrării de Metotrexat. Totuși, având în vedere că efectele adverse pot să apară chiar și la doze mici, este absolut necesar ca medicul să monitorizeze pacienții cu regularitate, la intervale scurte.

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

Lista reacțiilor adverse

Frecvențele din acest tabel sunt definite utilizându-se următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ 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).

Informații suplimentare sunt oferite în tabelul următor. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pot apărea următoarele reacții adverse:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări					Sepsis, infecții oportuniste (pot fi letale în unele cazuri), infecții produse de <i>Cytomegalovirus</i> . În plus, au fost raportate nocardioză, histoplasmoză și micoză criptococică, herpes simplex diseminat.	

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace				Pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă.		
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, trombocitopenie, anemie.	Pancitopenie, agranulocitoză, tulburări hematopoietice.	Anemie megaloblastică.	Evoluții severe de deprimare medulară, anemie aplastică, limfadenopatie, tulburări limfoproliferative (vezi „descrierea” de mai jos), eozinofilie și neutropenie. Primele semne ale acestor complicații care pun în pericol viața sunt febră, durere în gât, ulceratii orale, simptome asemănătoare gripei, epistaxis și dermatoragie. Utilizarea metotrexatului trebuie întreruptă imediat dacă numărul celulelor sanguine scade semnificativ.	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice, șoc anafilactic.		Imunosupresie, hipogamaglobulinemie, anemie, vasculită alergică.	
Tulburări metabolice și de nutriție			Agravarea diabetului zaharat.			
Tulburări psihice			Depresie.	Tulburări ale dispoziției.	Insomnie.	

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, fatigabilitate, somnolență.	Vertij, stare de confuzie, crize convulsive.		Dureri, astenie musculară, parestezie/hipoestezie, modificări ale simțului gustativ (gust metalic), convulsii, meningită acută aseptică, meningism, paralizie.	Encefalopatie/leucoencefalopatie
Tulburări oculare				Tulburări severe de vedere.	Conjunctivită, retinopatie.	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Limfom (a se vedea secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selecționate” de mai jos).			
Tulburări vasculare			Vasculită (ca simptome toxice severe).	Hipotensiune arterială, evenimente trombotice (incluzând tromboză cerebrală și arterială, tromboflebite, tromboza venelor profunde, tromboza venei retiniene, embolism pulmonar).		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Complicații pulmonare datorate alveolitei interstițiale/pneumonită și decese în relație cu acestea (independent de doză și durata tratamentului cu metotrexat).	Fibroză pulmonară.	Faringită, apnee, reacții de astm bronșic cu tuse, dispnee și teste anormale ale funcției pulmonare.	Pneumonie cu <i>Pneumocystis jiroveci</i> și alte infecții pulmonare, dispnee, boală pulmonară obstructivă, revărsat pleural.	Epistaxis, hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare.

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		<p>Simptomele tipice pot fi: stare generală alterată, tuse uscată iritativă, dispnee progresând la dispneea de repaus, dureri toracice, febră. Dacă se suspicionează astfel de complicații se întrerupe administrarea de metotrexat imediat și trebuie excluse infecțiile (inclusiv pneumonia).</p>				
Tulburări gastro-intestinale	<p>Pierderea apetitului alimentar, greață, vărsături, dureri abdominale, inflamații și ulcerații ale mucoasei bucale și faringiene (în special în cursul primelor 24-48 ore după administrarea metotrexatului), stomatită, dispepsie.</p>	<p>Diaree (în special în cursul primelor 24-48 ore după administrarea metotrexatului).</p>	<p>Ulcerații și hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal.</p>	<p>Enterită, melenă, gingivită, malabsorbție.</p>	<p>Hematemază, megacolon toxic.</p>	
Tulburări hepatobiliare	<p>Creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină și bilirubină).</p>		<p>Apariția steatozei, fibrozei și cirozei hepatice (apar frecvent chiar dacă se face monitorizarea regulată a valorilor</p>	<p>Hepatită acută și hepatotoxicitate.</p>	<p>Reactivarea hepatitei cronice, degenerare acută hepatică, insuficiență hepatică. Mai mult, s-au remarcat hepatită cu</p>	

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			normale ale enzimelor hepatice). Scăderea albuminelor serice.		herpes simplex și insuficiență hepatică (a se vedea secțiunea despre biopsia hepatică de la pct. 4.4).	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Exantem, eritem, prurit.	Urticarie, fotosensibilizare, accentuarea pigmentării tegumentelor, căderea părului, vindecare anormală a rănilor, creșterea nodulilor reumatici, herpes zoster, leziuni dureroase la nivelul plăcii psoriazice (leziunile psoriazice se pot exacerba datorită radiațiilor UV pe parcursul tratamentului concomitent cu metotrexat (vezi de asemenea pct. 4.4), reacții toxice severe, vasculită, erupții herpetiforme pe tegumente, sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell).	Accentuarea pigmentării unghiilor, onicoliză, peteșii, echimoze, eritem multiform, erupții eritematoase cutanate	Paronichie acută, furunculoză, telangiectazii, hidradenită.	Descuamarea pielii/dermatită exfoliativă
Tulburări			Artralgii,	Fracturi de stres.		Osteonecroza

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			mialgii, osteoporoză.			maxilarului (tulburări secundare până la limfoproliferative).
Tulburări renale și ale căilor urinare			Inflamații și ulcerații ale vezicii urinare (posibil cu hematurie), disurie.	Insuficiență renală, oligurie, anurie, azotemie.	Proteinurie.	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			După administrarea intramusculară a metotrexatului la locul de injecție pot apărea reacții adverse locale (senzație de arsură) sau afectarea țesuturilor (formarea de abcese sterile, distrugerea țesutului adipos).		Febră. Administrarea subcutanată a metotrexatului arată toleranță locală bună. Până în prezent s-au observat numai reacții locale ușoare care s-au redus pe parcursul tratamentului.	Necroză la locul injecției. Edem.
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Inflamații și ulcerații ale vaginului.	Oligospermie, tulburări ale menstruației.	Scăderea libidoului, impotență, secreții vaginale, infertilitate, ginecomastie.	

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Limfom/tulburări limfoproliferative: s-au raportat cazuri individuale de limfom și alte tulburări limfoproliferative care au dispărut în unele cazuri după întreruperea tratamentului cu metotrexat.

Gradul și forma severității reacțiilor adverse depind de doză și de frecvența administrării. Prin urmare, deoarece reacțiile adverse severe pot apărea și la doze mici, este absolut necesar ca pacienții să fie monitorizați de către medic la intervale scurte de timp.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

a) Simptome ale supradozajului

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

Există raportări privind decese datorate sepsisului, șocului septic, insuficienței renale și anemiei aplastice.

b) Tratamentul supradozajului

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

În cazul unui supradozaj accidental, o doză de folinat de calciu egală cu sau mai mare decât doza nocivă de metotrexat, trebuie administrată intravenos sau intramuscular în decurs de o oră, continuându-se apoi până ce concentrația serică de metotrexat ajunge sub valoarea de 10^{-7} mol/l.

În cazul unei supradoze masive, poate fi necesară hidratarea și alcalinizarea urinei pentru a preveni precipitarea metotrexatului și/sau a metaboliților săi în tubii renali. S-a demonstrat că nici hemodializa, nici dializa peritoneală nu au îmbunătățit eliminarea metotrexatului. S-a raportat că se poate realiza un clearance eficace al metotrexatului prin hemodializa acută, intermitentă, utilizându-se dializorul cu flux înalt.

La pacienții cu artrită reumatoidă, poliartrită juvenilă idiopatică, artrită psoriazică sau psoriazis vulgar, administrarea de acid folic sau folinic poate reduce toxicitatea metotrexatului (simptomele gastrointestinale, inflamația mucoasei bucale, căderea părului și creșterea valorilor enzimelor hepatice) (vezi pct. 4.5). Înainte de a utiliza medicamente cu acid folic, este recomandată monitorizarea concentrației vitaminei B12, deoarece acidul folic poate masca existența unei deficiențe de vitamină B12, în special la adulții cu vârsta peste 50 ani.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitumorali și imunomodulatori, alte imunosupresoare. Codul ATC: L04AX03

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, metotrexatul este absorbit din tractul gastro-intestinal. Când se administrează doze reduse (7,5 mg/m² până la 80 mg/m² suprafață corporală), valoarea medie a biodisponibilității este de aproximativ 70%, deși sunt posibile variații inter-individuale și intra-individuale semnificative (25%-100%). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1-2 ore. Valorile biodisponibilității în cazul administrării subcutanate, intravenoase și intramusculare sunt similare.

Distribuție

Aproximativ 50% din metotrexat se leagă de proteinele plasmatice. În urma distribuirii în țesuturile organismului, se regăsesc concentrații mari în ficat, rinichi și splină sub formă de poliglutamați, care pot persista timp de mai multe săptămâni sau luni. Când se administrează doze mici, metotrexatul trece în fluide în cantități minime; în cazul dozelor mari (300 mg/kg greutate corporală), s-au constatat în fluide concentrații de 4 și 7 μg/ml. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6-7 ore și prezintă un grad semnificativ de variabilitate (3-17 ore). Timpul de înjumătățire poate fi prelungit de până la 4 ori față de cel normal. Timpul de înjumătățire plasmatică poate fi de până la 4 ori mai mare față de valoarea sa normală la pacienții care prezintă un “al treilea spațiu” de distribuție (revărsat pleural, ascită).

Metabolizare

Aproximativ 10% din metotrexatul administrat este metabolizat la nivel intrahepatic. Metabolitul principal este 7-hidroximetotrexat.

Eliminare

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

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

Metotrexatul traversează bariera placentară la șobolani și maimuțe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

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

Potențial mutagen și carcinogen

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

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

După ambalarea pentru comercializare - 2 ani
După prima deschidere - se utilizează imediat. Vezi pct. 6.6.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al cu o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conține 0,75 ml soluție injectabilă și un ac steril pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conține 0,75 ml soluție injectabilă și 4 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conține 0,75 ml soluție injectabilă și 5 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu un blister din PVC/Al cu o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conține 1 ml soluție injectabilă și un ac steril pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conține 1 ml soluție injectabilă și 4 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conține 1 ml soluție injectabilă și 5 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu un blister din PVC/Al cu o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 2,25 ml, care conține 1,5 ml soluție injectabilă și un ac steril pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 2,25 ml, care conține 1,5 ml soluție injectabilă și 4 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 2,25 ml, care conține 1,5 ml soluție injectabilă și 5 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu un blister din PVC/Al cu o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 2,25 ml, care conține 2 ml soluție injectabilă și un ac steril pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 2,25 ml, care conține 2 ml soluție injectabilă și 4 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al cu câte o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 2,25 ml, care conține 2 ml soluție injectabilă și 5 ace sterile pentru injecție, pentru administrare subcutanată.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Metorthrit este de unică folosință. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie îndepărtată.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14256/2022/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022

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