

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Namaxir 7,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Namaxir 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Namaxir 15 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Namaxir 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Namaxir 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Namaxir 7,5 mg*: Fiecare seringă preumplută de 0,30 ml conține metotrexat 7,5 mg.

*Namaxir 10 mg*: Fiecare seringă preumplută de 0,40 ml conține metotrexat 10 mg.

*Namaxir 15 mg*: Fiecare seringă preumplută de 0,38 ml conține metotrexat 15 mg.

*Namaxir 20 mg*: Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml conține metotrexat 20 mg.

*Namaxir 25 mg*: Fiecare seringă preumplută de 0,63 ml conține metotrexat 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (soluție injectabilă).

Soluție limpede, de culoare galben-portocaliu, fără particule vizibile.

Osmolalitate: 280-320 mOsm/kg.

pH: 7-9

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Namaxir 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,
- formelor ușoare până la moderate ale bolii Crohn, fie în monoterapie, fie în asociere cu corticosteroizi la pacienții adulți refractari sau intoleranți la tiopurine.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### **Avertisment important cu privire la administrarea Namaxir (metotrexat)**

În tratamentul pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis, boala Crohn, Namaxir (metotrexat) **trebuie să fie utilizat o dată pe săptămână**. Erorile de administrare a Namaxir (metotrexat) pot provoca reacții adverse grave, inclusiv deces. Vă rugăm să citiți cu multă atenție această secțiune a Rezumatului caracteristicilor produsului.

Metotrexat trebuie prescris numai de către medici cu experiență în utilizarea metotrexatului și care înțeleg pe deplin riscurile terapiei cu metotrexat. Administrarea trebuie efectuată de către un profesionist în domeniul sănătății. Dacă situația clinică permite, medicul curant poate delega pacientul să își administreze medicamentul subcutanat. Atunci când pacienții își administrează singuri metotrexat aceștia trebuie instruiți cu privire la modalitatea de injectare. Prima injectare cu Namaxir trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic.

Namaxir se administrează prin injectare, **o dată pe săptămână**.

Pacientul trebuie informat în mod explicit despre administrarea **o dată pe săptămână**. Se recomandă să se stabilească o zi convenabilă din săptămână ca zi de administrare a injecției.

Eliminarea metotrexatului este redusă la pacienții care prezintă un al treilea spațiu de distribuție (ascită, exsudat pleural). Acești pacienți necesită monitorizare specială din punct de vedere al toxicității și necesită o reducere a dozei sau, în unele cazuri, întreruperea administrării metotrexatului (vezi pct. 5.2 și 4.4).

#### Doza la pacienții adulți cu artrită reumatoidă

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat **o dată pe săptămână**, administrată subcutanat. În funcție de nivelul individual de activitate al afecțiunii și de tolerabilitatea fiecărui pacient, doza inițială poate fi crescută treptat, cu 2,5 mg pe săptămână. În general, nu trebuie depășită o doză săptămânală de 25 mg. Cu toate acestea, dozele care depășesc 20 mg pe săptămână se asociază cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase. Răspunsul la tratament este de așteptat să apară după aproximativ 4 – 8 săptămâni. După obținerea rezultatului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficace de întreținere.

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

Doza recomandată este de 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC)/**o dată pe săptămână**, administrată subcutanat. În cazurile refractare la tratament, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC)/**o dată pe săptămână**. Cu toate acestea, în cazul creșterii dozei se recomandă creșterea frecvenței de monitorizare.

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

Utilizarea la copii cu vârsta < 3 ani nu este recomandată deoarece la această grupă de pacienți nu există date suficiente privind eficacitatea și siguranța (vezi pct. 4.4).

#### Doza la pacienții cu psoriazis vulgaris și cu artrită psoriazică

Se recomandă administrarea parenterală a unei doze-test de 5 – 10 mg, cu o săptămână înainte de inițierea tratamentului, pentru a detecta reacțiile adverse idiosincrazice. Doza inițială recomandată este de 7,5 mg

metotrexat **o dată pe săptămână**, administrată subcutanat. Doza trebuie crescută treptat dar, în general, nu trebuie să se depășească doza săptămânală de 25 mg metotrexat. Dozele care depășesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase. În general, răspunsul la tratament poate fi așteptat să apară după aproximativ 2 – 6 săptămâni. După obținerea rezultatului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficientă de întreținere.

#### Doza la pacienții cu boală Crohn

- tratament de inducție:  
25 mg/săptămână administrată subcutanat.  
Răspunsul la tratament este așteptat după aproximativ 8-12 săptămâni
- tratament de menținere:  
15 mg/săptămână administrată subcutanat.

Nu sunt disponibile suficiente date privind utilizarea la copii și adolescenți astfel încât să se poată face o recomandare privind tratamentul cu Namaxir al bolii Crohn la această grupă de pacienți.

#### Doza maximă săptămânală

Doza trebuie crescută în funcție de necesar, dar, în general, nu trebuie să depășească doza maximă săptămânală recomandată de 25 mg. În câteva cazuri excepționale, administrarea unei doze mai mari ar putea fi justificată clinic, dar aceasta nu ar trebui să depășească doza maximă săptămânală de 30 mg metotrexat, deoarece toxicitatea va crește considerabil.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Namaxir trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală. Doza trebuie să fie ajustată după cum urmează:

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

Vezi pct. 4.3.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Metotrexatul trebuie administrat cu deosebită prudență la pacienții cu afecțiune hepatică semnificativă, activă sau în antecedente, în special de etiologie alcoolică. În cazul în care bilirubina este > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), administrarea metotrexatului este contraindicată.

Pentru lista tuturor contraindicațiilor, vezi pct. 4.3.

#### Utilizarea la pacienții vârstnici

La pacienții vârstnici trebuie luată în considerare reducerea dozei datorită reducerii funcțiilor hepatice și renale, precum și scăderii rezervelor de foliați care apar odată cu înaintarea în vârstă.

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

Întrucât la pacienții care prezintă al treilea spațiu de distribuție, timpul de înjumătățire plasmatică al metotrexatului poate fi prelungit de 4 ori față de normal, poate fi necesară reducerea dozei sau, în unele cazuri, întreruperea administrării metotrexatului (vezi pct. 5.2 și 4.4).

#### Modul de administrare

Medicamentul este de unică folosință.

Namaxir soluție injectabilă poate fi administrat numai pe cale subcutanată.

Durata totală a tratamentului este decisă de către medic.

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

Notă:

În cazul trecerii de la administrarea orală la cea parenterală, ar putea fi necesară o reducere a dozei datorită biodisponibilității variabile a metotrexatului după administrarea orală.

Poate fi luată în considerare administrarea de suplimente de acid folic conform ghidurilor de tratament aflate în vigoare.

### 4.3 Contraindicații

Namaxir este contraindicat în caz de:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1,
- insuficiență hepatică severă (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, infecție cu HIV sau alte sindroame de imunodeficiență,
- ulcerații ale cavității orale și boală ulceroasă gastro-intestinală activă cunoscută,
- sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6),
- vaccinare concomitentă cu vaccinuri cu virusuri vii (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### 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**, și nu zilnic.

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 include utilizarea tratamentului cu antimetaboliți, ori sub supravegherea acestora. Din cauza posibilei apariții a unor reacții toxice severe sau chiar letale, pacienții trebuie să fie informați în mod complet de către medic cu privire la riscurile implicate și la măsurile de siguranță recomandate.

### Examinări și măsuri de siguranță recomandate

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

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.

Pe durata tratamentului (cel puțin o dată pe lună în primele șase luni și în continuare o dată la trei luni):

De asemenea, în cazul creșterii dozei, trebuie avută în vedere o creștere a frecvenței de monitorizare.

1. Examinarea cavității bucale și a gâtului, pentru identificarea eventualelor modificări apărute pe mucoase
2. Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și cu determinarea plachetelor sanguine. Supresia hematopoietică cauzată de metotrexat poate interveni brusc, în condițiile unor doze aparent sigure. Orice scădere evidentă a numărului de globule albe sau de plachete sanguine indică necesitatea întreruperii imediate a administrării medicamentului și înstituirea 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 din punct de vedere al hemoleucogramei și numărului de plachete sanguine.

3. Teste ale funcției hepatice: Trebuie acordată o 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. Nu există dovezi care să susțină necesitatea utilizării biopsiei hepatice pentru monitorizarea toxicității hepatice în indicațiile reumatologice. În cazul pacienților cu psoriazis, necesitatea biopsiei hepatice înainte de și în timpul tratamentului este controversată. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a stabili dacă seriile de teste chimice hepatice sau determinarea propeptidei colagenului de tip III pot decela într-un mod suficient hepatotoxicitatea. Evaluarea trebuie efectuată în mod individualizat 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, precum și tratamentul cu metotrexat pe o perioadă mare de timp sau la doze cumulative de 1,5 g sau mai mari.

Verificarea enzimelor hepatice serice: La pacienți au fost raportate creșteri temporare ale transaminazelor de două sau de trei ori față de limita superioară a valorilor normale, cu o frecvență de 13 – 20 %. În cazul unei creșteri constante a enzimelor hepatice, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Din cauza potențialului efect toxic la nivelul ficatului, nu trebuie luate medicamente hepatotoxice suplimentare în timpul tratamentului cu metotrexat *decât dacă este în mod evident necesar* și consumul de alcool trebuie evitat sau mult redus (vezi pct. 4.5). Trebuie efectuată o monitorizare mai atentă a enzimelor hepatice la pacienții care utilizează concomitent alte medicamente hepatotoxice (de exemplu leflunomidă). Același lucru trebuie avut în vedere în cazul administrării concomitente de medicamente hematotoxice (de exemplu leflunomidă).

4. Funcția renală trebuie monitorizată prin intermediul testelor funcționale renale și analizelor de urină (vezi pct. 4.2 și 4.3). Deoarece metotrexatul se elimină în principal pe cale renală, este de așteptat apariția unor concentrații serice crescute în caz de insuficiență renală, ceea ce poate determina reacții adverse severe. În cazurile în care funcția renală poate fi compromisă (de exemplu, la vârstnici), monitorizarea trebuie să aibă loc mai frecvent. Acest lucru se aplică în special în cazul administrării concomitente de medicamente care afectează eliminarea metotrexatului, determină afectare renală (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sau care pot conduce la afectarea formării elementelor figurate sanguine. Deshidratarea poate, de asemenea, crește toxicitatea metotrexatului.
5. Evaluarea aparatului respirator: Se va acorda o atenție deosebită detectării simptomelor de insuficiență pulmonară funcțională și, dacă este necesar, se vor efectua teste funcționale pulmonare. Afectarea pulmonară necesită un diagnostic rapid și întreruperea administrării metotrexatului. Simptomele pulmonare (în special tusea seacă, neproductivă) sau pneumonia nespecifică apărute în cursul tratamentului cu metotrexat pot indica o leziune potențial periculoasă și necesită întreruperea tratamentului și investigarea atentă. Poate să apară pneumonie interstițială acută sau cronică, frecvent asociată cu eozinofilia sanguină, fiind raportate decese cauzate de aceasta. Deși există o variabilitate clinică, pacientul cu afecțiune pulmonară tipică indusă de metotrexat prezintă febră, tuse, dispnee, hipoxemie și un infiltrat evidențiat pe

radiografia toracică, fiind necesară excluderea diagnosticului de infecție. Această afectare poate apărea la toate dozele.

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.

6. Din cauza efectelor sale asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate afecta răspunsul la vaccinare și poate influența rezultatele testelor imunologice. Este, de asemenea, necesară o prudență specială în prezența infecțiilor inactive, cronice (de exemplu herpes zoster, tuberculoză, hepatită cu virus B sau C), din cauza unei eventuale activări. În timpul tratamentului cu metotrexat nu trebuie efectuată vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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.

S-a raportat că administrarea concomitentă de antagoniști de acid folic cum sunt trimetoprimul/sulfametoxazolul determină, în cazuri rare, pancitopenie megaloblastică acută (vezi pct. 4.5).

Dermatita indusă de radiații și arsurile solare pot reapărea sub tratamentul cu metotrexat (reacție de re-activare). Leziunile psoriazice se pot exacerba sub acțiunea concomitentă a radiației ultraviolete și a metotrexatului administrat.

Eliminarea metotrexatului este redusă la pacienții care prezintă al treilea spațiu de distribuție (ascită, exsudat pleural). Acești pacienți necesită monitorizare foarte atentă pentru decelarea toxicității și necesită reducerea dozei sau, în unele cazuri, întreruperea administrării metotrexatului. Exsudatele pleurale și ascita trebuie drenate înainte de inițierea tratamentului cu metotrexat (vezi pct. 5.2).

Diareea și stomatita ulcerativă pot reprezenta efecte toxice și necesită întreruperea tratamentului, în caz contrar putând interveni enterita hemoragică și decesul prin perforație intestinală.

Preparatele cu vitamine sau alte produse conținând acid folic, acid folinic sau derivații acestora pot scădea eficacitatea metotrexatului.

În ceea ce privește tratamentul psoriazisului, utilizarea metotrexatului trebuie limitată la forma rebelă la tratament, severă și invalidantă a psoriazisului, care nu răspunde în mod adecvat la alte forme de tratament, dar numai în condițiile în care diagnosticul a fost stabilit prin biopsie și/sau în urma unei examinării dermatologice.

La pacienții cu patologie neoplazică cărora li s-a administrat terapie cu metotrexat au fost raportate encefalopatia/ leucoencefalopatia și acestea nu pot fi excluse în cazul terapiei cu metotrexat în patologia non-neoplazică.

#### 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.

#### Fertilitatea și reproducerea

### *Fertilitatea*

S-a raportat că metotrexatul a cauzat oligospermie, disfuncție menstruală și amenoree la om în timpul terapiei și o perioadă scurtă de timp după încetarea acesteia, precum și reducerea fertilității, afectând spermatogeneza și ovogeneza în timpul administrării sale – efecte care par a fi reversibile la întreruperea terapiei.

### *Teratogenitate- Risc pentru reproducere*

Metotrexatul cauzează la om embriotoxicitate, avort și defecte ale fătului. Prin urmare, trebuie să se discute cu pacientele aflate la vârsta fertilă posibilele riscuri de efecte asupra reproducerii, pierdere a sarcinii și malformații congenitale (vezi pct. 4.6). Absența sarcinii trebuie confirmată înainte de utilizarea Namaxir. Dacă sunt tratate femeile aflate la vârsta maturității sexuale, trebuie instituite măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin șase luni după acesta.

Pentru recomandări privind măsuri contraceptive pentru bărbați, vezi pct. 4.6.

### Copii și adolescenți

Utilizarea la copii cu vârsta <3 ani nu este recomandată, deoarece nu există suficiente date disponibile privind eficacitatea și siguranța pentru această categorie de vârstă (vezi pct. 4.2).

### Excipient

### *Sodiu*

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

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

### Alcoolul etilic, medicamentele hepatotoxice, medicamentele hematotoxice

Probabilitatea ca metotrexatul să prezinte efecte hepatotoxice este crescută de consumul periodic de alcool etilic și de administrarea, în același timp, a altor medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

Pacienții care utilizează concomitent alte medicamente hepatotoxice (de exemplu leflunomidă) trebuie să fie atent monitorizați. Același lucru trebuie avut în vedere în cazul administrării simultane de medicamente hematotoxice (de exemplu leflunomidă, azatioprină, retinoizi, sulfasalazină). Incidența pancitopeniei și hepatotoxicității poate fi crescută în cazul asocierii leflunomidei cu metotrexatul.

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

### Medicamente care determină reacții adverse la nivelul măduvei osoase

În cazul administrării de medicamente care pot produce reacții adverse la nivelul măduvei osoase (de exemplu sulfonamide, trimetoprim - sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamină), trebuie acordată atenție posibilității afectării pronunțate a formării de elemente figurate sanguine.

### **Interacțiuni medicamentoase care afectează utilizarea acestui medicament**

#### *Interacțiuni medicamentoase care pot crește concentrațiile de metotrexat:*

##### Protoxid de azot

Utilizarea protoxidului de azot potențează efectul metotrexatului asupra metabolismului 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 a protoxidului de azot cu metotrexat trebuie evitată.

##### Antibioticele

În cazuri individuale, antibioticele cum sunt penicilinele, glicopeptidele, sulfonamidele, ciprofloxacina și cefalotina pot să scadă clearance-ul renal al metotrexatului, astfel încât pot să apară concentrații serice crescute de metotrexat concomitent cu toxicitate hematologică și gastro-intestinală.

### Medicamente care se leagă în proporție mare la nivelul proteinelor plasmatice

Metotrexatul se leagă la nivelul proteinelor plasmatice și poate fi înlocuit de alte medicamente cu legare la nivelul proteinelor plasmatice, cum sunt salicilații, antidiabeticele orale, diureticele, sulfonamidele, difenilhidantoinenele, tetraciclonele, cloramfenicolul, acidul p-aminobenzoic și medicamentele antiinflamatoare acide, care pot determina o creștere a toxicității în cazul utilizării concomitente.

### Probenecidul, acizii organici slabi, pirazolii și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene

Probenecidul, acizii organici slabi, cum sunt diureticele de ansă și pirazolii (fenilbutazona), pot să scadă eliminarea metotrexatului cu atingerea de concentrații serice mai mari, care induc un grad mai ridicat de toxicitate hematologică. Există, de asemenea, posibilitatea unei toxicități crescute în cazul administrării unei asocieri de doze mici de metotrexat și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau salicilați.

### Medicamentele care determină deficit de folat

Administrarea concomitentă de medicamente care provoacă deficit de folat (de exemplu sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol) poate conduce la creșterea toxicității metotrexatului. Prin urmare, se recomandă o deosebită prudență în condițiile existenței unui deficit de acid folic.

### Inhibitorii pompei protonice

Administrarea concomitentă a inhibitorilor pompei protonice cum sunt omeprazolul sau pantoprazolul poate genera interacțiuni medicamentoase: Administrarea concomitentă a metotrexatului și omeprazolului a condus la o întârziere a eliminării renale a metotrexatului. Într-un caz, a fost raportată inhibarea eliminării renale a metabolitului 7-hidroximetotrexat, cu mialgie și frisoane, în condițiile asocierii cu pantoprazolul.

### Sulfasalazina

Deși asocierea metotrexatului cu sulfasalazina poate cauza o creștere a eficacității metotrexatului și, prin urmare, o creștere a numărului reacțiilor adverse ca urmare a inhibării sintezei de acid folic pe care o exercită sulfasalazina, asemenea reacții adverse au fost observate numai în cazuri individuale rare, în cadrul câtorva studii.

### Alte medicamente antireumatice

În general, nu este de așteptat o creștere a efectelor toxice ale metotrexatului în cazul administrării concomitente a Namaxir cu alte medicamente antireumatice (de exemplu săruri de aur, penicilamină, hidroxiclorochină, sulfasalazină, azatioprină, ciclosporină).

*Interacțiuni medicamentoase care pot reduce concentrațiile de metotrexat:*

### Medicamente care conțin acid folic sau acid folinic

Preparatele cu vitamine sau alte medicamente conținând acid folic, acid folinic sau derivații acestora pot scădea eficacitatea metotrexatului.

### Băuturi care conțin cafeină sau teofilină

În timpul tratamentului cu metotrexat, se recomandă evitarea consumului excesiv de băuturi care conțin cafeină sau teofilină (cafea, băuturi răcoritoare care conțin cafeină, ceai negru), deoarece efectul metotrexatului poate fi redus de posibila interacțiune între metotrexat și metilxantină la nivelul receptorilor adenozinici.

*Alte interacțiuni medicamentoase:*

### Antibioticele orale

Antibioticele cu administrare orală cum sunt tetraciclonele, cloramfenicolul și antibioticele neabsorbabile cu spectru larg pot influența circulația enterohepatică prin inhibarea florei intestinale sau prin suprimarea metabolismului bacterian.

### **Interacțiuni care afectează utilizarea altor medicamente**



### Vaccinuri vii

Având în vedere posibilele sale efecte asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate falsifica rezultatele vaccinului și ale investigațiilor (proceduri imunologice pentru evaluarea reacției imune). Vaccinarea cu vaccinuri vii nu trebuie efectuată în timpul tratamentului cu metotrexat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Mercaptopurina

Metotrexatul crește concentrațiile plasmatice ale mercaptopurinei. Prin urmare, asocierea metotrexatului cu mercaptopurina poate necesita ajustarea dozei.

### Teofilina

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

## **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 tratamentului, 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 sarcinii 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). Paciente 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 spermatozoizilor 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

Metotrexat 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 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 trece în laptele matern și poate provoca toxicitate la copiii alăptați, tratamentul este contraindicat în timpul perioadei de lactație (vezi pct. 4.3). Dacă este necesară utilizarea în timpul perioadei de lactație, alăptarea trebuie oprită înainte de instituirii tratamentului.

#### 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**

Pe durata tratamentului pot apărea simptome ale sistemului nervos central cum sunt starea de oboseală (frecventă) și amețeli (mai puțin frecvente). Namaxir are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să fie precauți la inițierea tratamentului cu Namaxir, iar dacă sunt afectați să evite activitățile potențial periculoase, precum conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse ale metotrexatului includ supresie a măduvei osoase, toxicitate pulmonară, hepatotoxicitate, toxicitatea renală, neurotoxicitate, evenimente tromboembolice, șoc anafilactic și sindrom Stevens-Johnson.

Cele mai frecvente (foarte frecvente) reacții adverse observate ale metotrexatului includ tulburări gastro-intestinale, de exemplu stomatită, dispepsie, dureri abdominale, greață, pierderea poftei de mâncare și teste anormale ale funcției hepatice, de exemplu creșterea valorilor ALAT, ASAT, bilirubinei, fosfatazei alcaline. Alte reacții adverse care pot apărea frecvent (frecvente) sunt leucopenia, anemia, trombopenia, cefalea, oboseala, somnolența, pneumonia, alveolita interstițială / pneumonita adesea asociată cu eozinofilie, ulcere orale, diaree, exantem, eritem și prurit.

Cele mai relevante reacții adverse sunt supresia sistemului hematopoietic și tulburările gastro-intestinale.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență sunt folosite următoarele categorii:

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).

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: Faringită.

Rare: Infecții (inclusiv reactivarea infecției inactivă cronice), sepsis, conjunctivită.

#### Tumori benigne, maligne și nespecifice (incluzând chisturi și polipi)

Foarte rare: Limfom (vezi "descrierea" de mai jos).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: Leucopenie, anemie, trombopenie.

Mai puțin frecvente: Pancitopenie.

Foarte rare: Agranulocitoză, episoade de deprimare severă a măduvei osoase tulburări limfoproliferative (vezi "descrierea" de mai jos).

Cu frecvență necunoscută: Eozinofilie.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții alergice, șoc anafilactic, hipogamaglobulinemie.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Precipitarea diabetului zaharat.

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Depresie, confuzie.

Rare: Modificări ale dispoziției.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, oboseală, somnolență.

Mai puțin frecvente: Amețeli.

Foarte rare: Dureri, astenie musculară, parestezie/hipoestezie, modificări ale simțului gustativ (gust metalic), convulsii, meningism, meningită aseptică acută, paralizie.

Cu frecvență necunoscută: Encefalopatie/leucoencefalopatie.

#### Tulburări oculare

Rare: Tulburări de vedere.

Foarte rare: Vedere alterată, retinopatie.

#### Tulburări cardiace

Rare: Pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă.

#### Tulburări vasculare

Rare: hipotensiune arterială, evenimente tromboembolice.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Pneumonie, alveolită interstițială/pneumonită, adeseori asociată cu eozinofilie. Simptomele care indică leziuni pulmonare potențial severe (pneumonită interstițială) sunt următoarele: tuse seacă, nereproductivă, respirație dificilă și febră.

Rare: Fibroză pulmonară, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, respirație dificilă și astm bronșic, revărsat pleural.

Cu frecvență necunoscută: Epistaxis, hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare.

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Stomatită, dispepsie, greață, pierderea apetitului, durere abdominală.

Frecvente: Ulcerații orale, diaree.

Mai puțin frecvente: Ulcere și sângerări gastro-intestinale, enterită, vărsături, pancreatită.

Rare: Gingivită.

Foarte rare: Hematemeză, hemoragie, megacolon toxic.

#### Tulburări hepatobiliare (vezi pct. 4.4)

Foarte frecvente: Teste anormale ale funcției hepatice (creșteri ale ALAT, ASAT, fosfatazei alcalină și bilirubinei).

Mai puțin frecvente: Ciroză, fibroză și steatoză hepatică, scăderi ale albuminei serice.

Rare: Hepatită acută.

Foarte rare: Insuficiență hepatică.

#### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Exantem, eritem, prurit.

Mai puțin frecvente: Fotosensibilitate, alopecie, creșterea nodulilor reumatici, ulceratii ale pielii, herpes zoster, vasculită, erupții herpetiforme cutanate, urticarie.

Rare: Creștere a pigmentării, acnee, peteșii, echimoze, vasculită alergică.

Foarte rare: Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell), creșterea modificărilor pigmentare ale unghiilor, paronichie acută, furunculoză, telangiectazie.

Cu frecvență necunoscută: Exfolierea pielii/dermatită exfoliativă

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

Mai puțin frecvente: Artralgie, mialgie, osteoporoză.

Rare: Fracturi osoase de la efort.

Cu frecvență necunoscută: Osteonecroza maxilarului (tulburări secundare până la limfoproliferative).

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Inflamație și ulceratii la nivelul vezicii urinare, insuficiență renală, tulburări de micțiune.

Rare: Insuficiență renală, oligurie, anurie, tulburări electrolitice.

Cu frecvență necunoscută: Proteinurie.

#### Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Mai puțin frecvente: Inflamație și ulceratii la nivelul vaginului.

Foarte rare: Pierdere a libidoului, impotență, ginecomastie, oligospermie, tulburări ale menstruației, secreții vaginale.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: Febră, afectarea procesului de vindecare a rănilor.

Cu frecvență necunoscută: Astenie, edem, necroză la locul administrării injectabile.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

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.

Aspectul și severitatea reacțiilor adverse depind de valorile dozei și de frecvența de administrare. Cu toate acestea, întrucât pot apărea reacții adverse chiar și la doze mici, este indispensabilă monitorizarea periodică a pacienților de către medic, la intervale scurte de timp.

În general, aplicarea subcutanată a metotrexatului este bine tolerată la nivel local. Au fost observate de obicei ușoare reacții cutanate locale (cum sunt senzație de arsură, eritem, depigmentare, prurit, mâncărime severă, durere) care scad în cursul tratamentului.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

## 4.9 Supradozaj

### a) Simptomele de supradozaj

Toxicitatea metotrexatului afectează în principal sistemul hematopoietic.

### b) Măsurile terapeutice în caz de supradozaj

Folinatul de calciu reprezintă antidotul specific pentru neutralizarea reacțiilor adverse toxice ale metotrexatului.

În caz de supradozaj accidental, trebuie administrată o doză de folinat de calciu egală sau mai mare decât doza de metotrexat care a indus supradozajul, pe cale intravenoasă sau intramusculară, în decurs de o oră, iar administrarea trebuie continuată până când valorile serice ale metotrexatului devin mai mici de  $10^{-7}$  mol/l.

În caz de supradozaj masiv, pot fi necesare hidratarea și alcalinizarea urinei pentru a preveni precipitarea metotrexatului și/sau a metaboliților săi în tubii renali. S-a dovedit că nici hemodializa și nici dializa peritoneală nu ameliorează eliminarea metotrexatului. S-a raportat că un clearance eficient al metotrexatului poate fi obținut prin hemodializă acută, intermitentă, utilizând un dializor cu flux rapid.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori; imunosupresori; alte imunosupresoare, Codul ATC: L04AX03.

Medicament antireumatic pentru tratamentul afecțiunilor reumatice inflamatorii cronice și formelor poliartrite de artrită juvenilă idiopatică. Agent imunomodulator și antiinflamator pentru tratamentul bolii Crohn.

#### Mecanism de acțiune

Metotrexatul este un antagonist de acid folic care aparține clasei de medicamente citotoxice cunoscute sub numele de antimetaboliți. El acționează prin inhibarea competitivă a enzimei dihidrofolat reductază, inhibând astfel sinteza ADN-ului. Nu s-a stabilit încă cu claritate dacă eficacitatea metotrexatului în tratarea psoriazisului, a artritei psoriazice și a poliartritei cronice se datorează unui efect anti-inflamator 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.

Ghidurile clinice internaționale recomandă metotrexatul ca a doua linie de tratament pentru pacienți cu boala Crohn, intoleranți sau refractari la imunomodulatoare de primă linie, precum azatioprina (AZA) sau 6-mercaptapurine (6-MP).

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor efectuate cu metotrexat la doze cumulative, pentru tratamentul bolii Crohn, nu au indicat un profil de siguranță al metotrexatului diferit de cel cunoscut anterior. Prin urmare, la utilizarea metotrexatului în tratamentul bolii Crohn se recomandă aceleași precauții ca în cazul bolilor reumatice și non-reumatice, celelalte indicații ale metotrexatului (vezi pct. 4.4 și 4.6).

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Valorile biodisponibilității în cazul administrării subcutanate, intravenoase și intramusculare sunt comparabile, fiind apropiate de 100 %.

### Distribuție

Aproximativ 50 % din cantitatea de metotrexat se leagă de proteinele serice. În urma distribuției în țesuturile organismului, se regăsesc concentrații mari sub formă de poliglutamați, în special în ficat, rinichi și splină, care pot persista timp de mai multe săptămâni sau luni. Dacă este administrat în doze mici, metotrexatul trece în lichidul cefalorahidian în cantități minime.

### Metabolizare

Aproximativ 10 % din doza de metotrexat administrată este metabolizată la nivel intrahepatic. Metabolitul principal este 7-hidroximetotrexatul.

### Eliminare

Excreția are loc în cea mai mare parte în formă nemodificată, în principal pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție activă în tubii proximali.

Aproximativ 5 – 20 % din cantitatea de metotrexat și 1 – 5 % din cea de 7-hidroximetotrexat se elimină pe cale biliară. Este prezent un transport enterohepatic semnificativ.

Timpul termial de înjumătățire este în medie 6-7 ore și s-a dovedit a fi considerabil de variabil (3-17 ore). Timpul de înjumătățire poate fi prelungit de până la 4 ori față de normal la pacienții cu un al treilea spațiu de distribuție (efuziune pleurală, ascită).

### *Grupe speciale de pacienți*

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicitate cronică

În studiile de toxicitate cronică la șoareci, șobolani și câini, s-au observat efecte toxice sub formă de leziuni gastro-intestinale, mielosupresie și hepatotoxicitate.

### Potențial mutagen și carcinogen

Studiile pe termen lung efectuate la șobolani, șoareci și hamsteri nu au evidențiat niciun potențial tumorigen al metotrexatului. Metotrexatul induce mutații genetice și cromozomiale *in vitro* și *in vivo*. Se presupune că metotrexatul are efecte mutagene la om.

### Toxicologia reproducerii

Efectele teratogene au fost observate la patru specii (șobolani, șoareci, iepuri, pisici). La maimuțele Rhesus, nu au apărut malformații comparabile cu cele observate la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Păstrați seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

#### Natura ambalajului:

Seringi preumplute din sticlă incoloră (tip I) cu capacitatea de 1 ml, cu ac de injectare încorporat și capac rigid pentru ac. Dopuri de piston din cauciuc clorobutil (tip I) și tije din polistiren inserate în dop pentru a forma pistonul seringii. Seringile preumplute sunt prevăzute cu un sistem de siguranță care previne rănirea prin înțepare după utilizare.

#### Mărimi de ambalaj

Namaxir seringi preumplute conține: 0,33 ml (2,5 mg); 0,30 ml (7,5 mg); 0,40 ml (10 mg); 0,31 ml (12,5 mg); 0,38 ml (15 mg); 0,44 ml (17,5 mg); 0,50 ml (20 mg); 0,56 ml (22,5 mg); 0,63 ml (25 mg); 0,69 ml (27,5 mg) sau 0,75 ml (30 mg) de soluție.

Namaxir 7,5 mg, 10 mg, 20 mg și 25 mg

Cutii cu 1, respectiv 4 seringi și ambalaj multiplu cu 12 (3 cutii a 4) seringi preumplute și tampon cu alcool.

*Namaxir 15 mg*

Cutii cu 1, respectiv 4 seringi și ambalaj multiplu cu 12 (3 cutii a 4) și 6 (6 cutii a 1) seringi preumplute și tampon cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Modul de manipulare și eliminare trebuie să fie la fel ca în cazul altor preparate citotoxice, conform cerințelor locale. Dacă unele membre ale personalului medical sunt gravide, nu trebuie să manipuleze și/sau să administreze Namaxir.

Metotrexatul nu trebuie să intre în contact cu pielea și mucoasele. În caz de contaminare, zona afectată trebuie să fie clătită imediat cu apă din abundență.

Medicamentul este de unică folosință.

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

#### **Instrucțiuni pentru utilizare subcutanată**

Cele mai adecvate locuri de administrare sunt:

- partea superioară a coapsei
- abdomenul, exceptând zona ombilicului

1. Curățați zona în care veți aplica injecția ( de exemplu cu ajutorul tamponului cu alcool).
2. Scoateți învelișul protector

3. Prindeți o cută de piele prin strângerea ușoară a locului de administrare.
4. Cuta de piele trebuie menținută până la terminarea injecției și scoaterea seringii.
5. Pentru evitarea pierderii de medicament la utilizarea seringii preumplute, nu scoateți aerul din seringă înainte de injectare.
6. Împingeți acul complet în piele, sub un unghi de 90°.
7. Injectați lichidul sub piele prin împingerea ușoară a pistonului până la capătul seringii.
8. Scoateți seringă din piele, sub același unghi de 90°. Dacă seringă este prevăzută cu un sistem de siguranță, țineți degetul pe piston în timp ce scoateți seringă.
9. *Seringi preumplute cu sistem de siguranță:* Orientați acul departe de dumneavoastră și de ceilalți și activați sistemul de siguranță prin apăsarea fermă a pistonului. Un înveliș de protecție va acoperi automat acul și se va auzi un ‘clic’ care confirmă activarea protecției.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Olanda

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

14302/2022/01-03  
14303/2022/01-03  
14304/2022/01-04  
14305/2022/01-03  
14306/2022/01-03

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

Data autorizării: Octombrie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2022