REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metotrexat Sandoz 2,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține metotrexat 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține 74,7 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, de culoare galben deschis. Pot prezenta puncte de culoare galben-roșie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Antireumatice: poliartrită reumatoidă activă la pacienții adulți pentru care este indicat tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DmARD).
Forme poliartritice severe, artrită idiopatică juvenilă activă (JIA), atunci când răspunsul la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.

Antipsoriazice: psoriazis vulgaris sever și generalizat, în special în plăci, la adulți care nu pot fi tratați suficient cu terapie convențională, cum sunt fototerapie, terapie PUVA și administrare de retinoizi.

Citostatice: tratament de întreținere în leucemia limfatică acută.

4.2 Doze și mod de administrare

Atenționare importantă cu privire la administrarea de Metotrexat Sandoz 2,5 mg comprimate (metotrexat)

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

Metotrexatul trebuie prescris numai de medici cu experiență în utilizarea metotrexatului și cu o înțelegere deplină a riscurilor terapiei cu metotrexat.

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

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

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

Psoriazis:
Doza inițială recomandată este o doză unică de 7,5 mg, administrată o dată pe săptămână, cu o creștere a câte 2,5 mg pe săptămână.

Poliartrită reumatoidă:
Doza inițială de 7,5 mg (10 mg) săptămânal, administrată ca doză unică, cu o creștere a câte 5 mg în fiecare lună, până la valoarea maximă tolerată care nu trebuie să depășească 25 mg (30 mg)/săptămână; administrarea parenterală trebuie luată în considerare în cazul unui răspuns clinic inadecvat sau al intoleranței.

De regulă, efectul terapeutic este atins în decurs de 6 săptămâni, cu o îmbunătățire a stării pacientului după încă 12 săptămâni sau mai mult. Dacă nu se obține niciun răspuns după 6-8 săptămâni și nu se observă simptome toxice, doza poate fi crescută treptat, după cum se menționează mai sus.

Dacă nu se obține niciun răspuns după 8 săptămâni de tratament cu doza maximă, administrarea metotrexatului trebuie întreruptă. Atunci când se obține un răspuns la tratament, doza de întreținere trebuie redusă la cea mai mică doză posibilă. Durata optimă a tratamentului este, în prezent, necunoscută, dar datele provizorii indică faptul că efectul obținut inițial va persista timp de cel puțin 2 ani, dacă este continuată administrarea dozei de întreținere.
Când tratamentul este oprit, simptomele pot reapărea pe parcursul a 3-6 săptămâni.

Doze la copii și adolescenți cu forme poliartritice de artrită idiopatică juvenilă
Doza recomandată este de 10-15 mg/m² suprafață corporală (SC)/săptămână. În cazurile refractare la tratament, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg/m^2 suprafață corporală/săptămână. Cu toate acestea, este indicată o frecvență de monitorizare sporită dacă doza este crescută.
Pacienții cu JIA trebuie să fie întotdeauna trimiși la o unitate de reumatologie specializată în tratamentul copiilor/adolescenților.

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

Citostatice:
Administrarea orală a metotrexatului la doze de până la 30 mg/m^2 este posibilă, în timp ce dozele mai mari trebuie administrate parenteral.

Doze la pacienții cu insuficiență renală
Metotrexatul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală. Doza trebuie ajustată după cum urmează:
Clearance-ul creatininei (ml/min)
> 50 - 100% din doză
20-50 - 50% din doză
< 20 nu trebuie utilizat metotrexat

Pacienți cu insuficiență hepatică
Metotrexatul trebuie administrat cu mare prudență sau evitat la pacienții cu boli hepatice semnificative, actuale sau anterioare, mai ales dacă sunt asociate consumului de alcool.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicul curant trebuie să specifice ziua administrării pe prescripția medicală.

Medicul curant trebuie să se asigure că pacienții înțeleg că Metotrexat Sandoz 2,5 mg comprimate (metotrexat) trebuie luat doar o dată pe săptămână.

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

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

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

Oprirea administrării metotrexatului nu duce întotdeauna la remisia completă a reacțiilor adverse.

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

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

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

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

Sistem vascular și limfatic
Metotrexatul poate suprima **hematopoieza**, cauzând anemie, anemie aplastică, pancitopenie, leucopenie, neutropenie și/sau trombocitopenie.

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

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

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

După tratamentul cu medicamente cu mielotoxicitate cumulativă, precum și **după iradiere, inclusiv la nivelul măduvei osoase**, se va lua în considerare rezerva de măduvă osoasă afectată. Acest lucru poate duce la o sensibilitate crescută a măduvei osoase față de tratamentul cu metotrexat, cu supresia crescută a sistemului hematopoietic.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tulburările care duc la **deshidratare**, cum sunt emeză, diaree, stomatită, pot crește toxicitatea

metotrexatului, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ale medicamentului. În aceste cazuri, trebuie inițiată terapie de susținere și utilizarea metotrexatului trebuie întreruptă până când simptomele încetează.

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

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) au fost raportate la pacienți tratați cu metotrexat, în special în cazul administrării concomitente cu alte medicamente imunosupresoare. LMP poate fi letală și trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunocompromiși cu debut nou sau agravare a simptomelor neurologice.

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

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

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

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

Fotosensibilitate
La unele persoane care iau metotrexat a fost observată fotosensibilitate manifestată printr-o reacție de arsură solară mai intensă (vezi pct. 4.8). Expunerea la lumina solară puternică sau razele ultraviolete vor fi evitate, dacă nu există o recomandare medicală. Pacienții vor utiliza protecție solară adecvată pentru a se feri de lumina solară intensă.

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

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

Din cauza efectului său asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate să afecteze răspunsul la **vaccinări** și interferează cu rezultatele testelor imunologice (proceduri pentru evaluarea reacției imune). Vaccinările în timpul tratamentului cu metotrexat pot fi ineficiente.
Din cauza riscului crescut de infecție, **vaccinurile care conțin virusuri vii** nu trebuie utilizate în timpul

tratamentului cu metotrexat.

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

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

Afecțiuni musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale sistemului osos
În timpul utilizării metotrexatului, **radioterapia** poate crește riscul de apariție a necrozei țesutului moale sau a țesutului osos.

Suplimentare cu acid folic
Deficitul de folat poate crește toxicitatea metotrexatului (vezi pct. 4.5).

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

Înainte de a lua preparate cu acid folic, este recomandat să se verifice concentrația plasmatică de vitamină B_{12}, deoarece aportul de acid folic poate masca deficitul de vitamina B_{12}, mai ales la adulți cu vârsta de peste 50 ani.

Examinări recomandate și măsuri de siguranță
Următoarele investigații trebuie efectuate **înainte de terapie**:
- hemoleucograma completă cu formula leucocitară,
- enzime hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT], PA),
- bilirubinemie,
- albumină serică,
- test de retenție renală (dacă este necesar, cu clearance-ul creatininei),
- serologie hepatită (A, B, C),
- dacă este necesar, excluderea tuberculozei, precum și radiografie toracică.

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

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

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

În timpul tratamentului cu metotrexat, trebuie **monitorizată continuu hemoleucograma**, inclusiv numărul de trombocite și leucocite (zilnic, până la o dată pe săptămână).
Înainte de începerea unei terapii asociate, incluzând metotrexat în doză mare, numărul leucocitelor și

trombocitelor trebuie să fie peste valorile minime prevăzute în protocolul de tratament relevant (leucocite de la 1000 la 1500/µl, trombocite de la 50000 la 100000/µl).

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

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

Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt dacă sunt prezente sau apar rezultate anormale persistente sau semnificative ale testelor funcționale hepatice, ale altor investigații neinvazive privind fibroza hepatică sau ale biopsiei hepatice.

La pacienți au fost raportate creșteri temporare ale valorilor transaminazelor de două sau de trei ori față de limita superioară a valorilor normale, cu o frecvență de 13-20%. Creșteri constante ale valorilor enzimelor hepatice și/sau scăderea albuminei serice pot constitui indicatori ai hepatotoxicității severe. În cazul unei creșteri persistente a valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau chiar întreruperea tratamentului.

Este posibil ca modificările histologice, fibroza și, mai rar, ciroza hepatică să nu fie precedate de rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice. Există situații, în caz de ciroză, când valorile serice ale transaminazelor sunt normale. Prin urmare, trebuie avute în vedere metodele de diagnosticare neinvazive pentru monitorizarea statusului hepatic, suplimentar față de testele funcționale hepatice. Biopsia hepatică trebuie avută în vedere de la caz la caz, luând în considerare comorbiditățile pacientului, antecedentele medicale și riscurile asociate biopsiei. Factorii de risc pentru hepatotoxicitate includ antecedentele de consum excesiv de alcool etilic, persistența creșterii valorilor enzimelor hepatice, antecedentele de afecțiuni hepatice, antecedentele heredocolaterale de afecțiuni hepatice transmisibile genetic, diabetul zaharat, obezitatea, antecedentele de expunere semnificativă la medicamente sau substanțe chimice hepatotoxice, precum și tratamentul cu metotrexat pe o perioadă mare de timp.

Nu trebuie utilizate medicamente hepatotoxice suplimentare în timpul tratamentului cu metotrexat, decât dacă este în mod evident necesar. Consumul de alcool etilic trebuie evitat (vezi pct. 4.3 și 4.5). Trebuie efectuată o monitorizare atentă a valorilor enzimelor hepatice la pacienții care utilizează concomitent alte medicamente hepatotoxice.

Este necesară precauție suplimentară la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent, deoarece, în cazuri izolate, în timpul tratamentului cu metotrexat, ciroza hepatică se poate dezvolta fără nicio creștere a valorilor transaminazelor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

L-asparaginaza antagonizează efectele metotrexatului în timpul administrării concomitente cu metotrexat.

Colestiramina poate crește eliminarea non-renală a metotrexatului, din cauza întreruperii circulației enterohepatice.

Administrarea concomitentă a **concentratelor eritrocitare** și a metotrexatului necesită o monitorizare specială a pacienților, deoarece poate apărea o toxicitate crescută, din cauza concentrațiilor plasmatice mari, pe perioade prelungite de timp ale metotrexatului.

Utilizarea concomitentă a **medicamentelor care cauzează deficit de folat** (de exemplu, sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol) poate duce la creșterea toxicității metotrexatului. Prin urmare, este necesară o atenție specială și în caz de deficit de acid folic deja existent.

Pe de altă parte, administrarea concomitentă a **medicamentelor care conțin acid folic**, precum și

preparatele de vitamine care conțin acid folic sau derivații lor pot afecta eficacitatea metotrexatului.

Hepatotoxicitatea metotrexatului poate fi crescută în timpul consumului regulat de alcool sau al administrării altor medicamente hepatotoxice, de exemplu, **azatioprină, leflunomidă, retinoizi, sulfasalazină**. Pacienții care utilizează concomitent medicamente hepatotoxice trebuie să fie monitorizați îndeaproape. Consumul de alcool trebuie evitat în timpul tratamentului cu metotrexat.

În cazuri izolate, **corticosteroizii** administrați în asociere cu metotrexat au dus la herpes zoster diseminat la pacienții cu herpes zoster sau nevralgie post-herpetică.

Utilizarea concomitentă a metotrexatului cu **leflunomidă** poate crește riscul de pancitopenie.

Utilizarea concomitentă a **mercaptopurinei** și metotrexatului poate crește concentrația plasmatică a mercaptopurinei, astfel încât ajustarea dozei poate fi necesară în timpul utilizării concomitente.

Într-un studiu la animale, **medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul salicilic**, au dus la o reducere a secreției tubulare de metotrexat și, astfel, la o creștere a toxicității sale, din cauza creșterii concentrației plasmatice de metotrexat. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării AINS în asociere cu metotrexat.

Cu toate acestea, în studiile clinice, în cazul în care AINS și acidul salicilic au fost administrate ca medicație concomitentă la pacienții cu poliartrită reumatoidă, nu a fost observată nicio creștere a incidenței reacțiilor adverse. Tratamentul poliartritei reumatoide cu astfel de medicamente poate fi continuat în timpul terapiei cu metotrexat în doze mici, dar numai sub supraveghere medicală atentă.

Reacții adverse grave, inclusiv deces, suprimarea măduvei osoase neașteptat de puternică, anemia aplastică și toxicitatea gastrointestinală, au fost raportate în asociere cu utilizarea concomitentă a AINS și metotrexat, în special în doză mare.

În prezența factorilor de risc, de exemplu, funcție renală la limită, nu se recomandă utilizarea concomitentă a AINS și a metotrexatului.

Utilizarea concomitentă a metotrexatului și a **terapeuticelor de bază** (de exemplu, compuși de aur, penicilamină, hidroxiclorochină, sulfasalazină, azatioprină, ciclosporină) nu a fost studiată și nu poate fi exclusă o creștere a efectelor toxice ale metotrexatului.

Utilizarea concomitentă a metotrexatului cu sulfasalazină poate spori efectul metotrexatului, deoarece **sulfasalazina** provoacă inhibarea sintezei acidului folic. Aceasta poate duce la un risc crescut de reacții adverse, deși acest lucru a fost observat numai în cazuri singulare, în cadrul mai multor studii.

Antibioticele cu administrare orală, cum sunt tetraciclinele, cloramfenicolul și antibioticele cu spectru larg non-absorbabile, pot reduce absorbția intestinală a metotrexatului sau pot interfera cu circulația enterohepatică, din cauza inhibării florei intestinale sau suprimării metabolismului bacterian.

Penicilinele și sulfonamidele pot reduce clearance-ul renal al metotrexatului în cazuri izolate, astfel încât pot apărea concentrații plasmatice crescute de metotrexat, cu toxicitate hematologică și gastrointestinală simultană.

Secreția tubulară renală este redusă de **ciprofloxacină**; utilizarea metotrexatului concomitent cu acest medicament trebuie monitorizată cu atenție.

Pirimetamina sau **cotrimoxazolul** utilizate concomitent cu metotrexat pot provoca pancitopenie probabil prin inhibarea suplimentară a reductazei acidului dihidrofolic, din cauza asocierii dintre aceste substanțe și metotrexat (pentru interacțiunile dintre sulfonamide și metotrexat, vezi mai sus).

Administrarea concomitentă a **inhibitorilor pompei de protoni** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) poate duce la eliminarea renală întârziată sau inhibată a metotrexatului și, astfel, la creșterea concentrației plasmatice de metotrexat, cu semne clinice și simptome de toxicitate asociate metotrexatului. Este necesară prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Metotrexatul poate reduce clearance-ul **teofilinei**. Prin urmare, concentrațiile plasmatice de teofilină trebuie monitorizate, atunci când aceasta se utilizează concomitent cu metotrexat.

Următoarele medicamente pot crește biodisponibilitatea metotrexatului (creșterea indirectă a dozei) și îi pot crește toxicitatea, din cauza **deplasării metotrexatului de la nivelul proteinelor plasmatice**: derivate de amidopirină, acid para-aminobenzoic, barbiturice, doxorubicină, contraceptive orale, fenilbutazonă, fenitoină, probenecid, salicilați, sulfonamide, tetracicline, tranchilizante, sulfoniluree, peniciline, pristinamicină și cloramfenicol. Prin urmare, utilizarea concomitentă cu metotrexat trebuie monitorizată cu atenție.

Următoarele medicamente pot provoca o **reducere a secreției tubulare** și, în consecință, o toxicitate crescută a metotrexatului, în special la administrarea în doze mici: acid para-aminohipuric, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, probenecid, salicilați, sulfonamide și alți acizi organici slabi. Prin urmare, utilizarea concomitentă cu metotrexat trebuie monitorizată cu atenție.

În timpul **(pre)tratamentului cu medicamente care prezintă posibile reacții adverse asupra măduvei osoase** (de exemplu, derivați de amidopirină, cloramfenicol, fenitoină, pirimetamină, sulfonamide, trimetoprim-sulfametoxazol, citostatice), trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unor tulburări hematopoietice marcante cauzate de tratamentul cu metotrexat.

Administrarea concomitentă a metamizolului și metotrexatului poate crește efectul toxic hematologic al metotrexatului, în special la pacienții vârstnici. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată.

În administrarea concomitentă de **triamteren** și metotrexat au fost raportate supresia măduvei osoase și valori scăzute ale folatului.

În timpul tratamentului cu metotrexat, nu trebuie efectuată **vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii** (vezi pct. 4.4).

S-a raportat că administrarea concomitentă a levetiracetamului cu metotrexat scade clearance-ul metotrexatului, rezultând o concentrație plasmatică crescută/eliminare prelungită de metotrexat, până la valori potențial toxice. Concentrațiile plasmatice ale metotrexatului și levetiracetamului trebuie monitorizate cu atenție la pacienții tratați concomitent cu cele două medicamente.

Utilizarea oxidului de azot potențează efectul metotrexatului asupra metabolismului folatului, generând o toxicitate crescută, cum sunt mielosupresie și stomatită severă, imprevizibilă și, în cazul administrării intratecale, neurotoxicitate crescută severă și imprevizibilă. Deși acest efect poate fi redus prin administrarea de folinat de calciu, trebuie evitată utilizarea concomitentă a oxidului de azot și a metotrexatului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

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

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

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

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

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

Femeile cu potențial fertil / contracepție la femei
Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu metotrexat și trebuie utilizate metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu metotrexat și cel puțin 6 luni după aceea (vezi pct. 4.4). Înainte de inițierea tratamentului, femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate cu privire la riscul de malformații congenitale asociate cu metotrexat și posibilitatea existenței unei sarcini trebuie exclusă prin luarea de măsuri adecvate, de exemplu, un test de sarcină. În timpul tratamentului, testele de sarcină trebuie repetate în funcție de necesitățile clinice (de exemplu, după orice situație în care nu s-a folosit contracepția). Pacientele cu potențial fertil trebuie să fie consiliate în ceea ce privește prevenirea și planificarea sarcinii.

Contracepție la bărbați
Nu se știe dacă metotrexatul este prezent în materialul seminal. S-a demonstrat că metotrexatul este genotoxic în studiile la animale, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi complet exclus.
Datele clinice limitate nu indică un risc crescut de malformații sau avort spontan, ca urmare a expunerii paterne la metotrexat în doză mică (mai puțin de 30 mg/săptămână). Pentru doze mai mari, nu există date suficiente pentru a estima riscurile de malformații congenitale sau avort spontan ca urmare a expunerii paterne.

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

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

Fertilitatea:
Metotrexatul afectează spermatogeneza și ovogeneza și poate scădea fertilitatea. La om, s-a raportat că metotrexatul provoacă oligospermie, disfuncție menstruală și amenoree. În majoritatea cazurilor aceste efecte par a fi reversibile după întreruperea tratamentului. În indicațiile oncologice, femeile care intenționează să rămână gravide sunt sfătuite să se adreseze unui centru de consiliere genetică, dacă este posibil, înainte de tratament, iar bărbații trebuie să solicite sfaturi cu privire la posibilitatea de stocare a spermei înainte de

începerea tratamentului, deoarece metotrexatul poate fi genotoxic la doze mai mari (vezi pct. 4.4).

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

Deoarece în timpul utilizării metotrexatului pot apărea reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum sunt oboseala și amețelile, capacitatea de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje poate fi afectată, în cazuri izolate. Acest lucru se aplică într-o măsură mai mare în combinație cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

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

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

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

Mielosupresia și mucozita sunt, de obicei, efectele toxice care impun limitarea dozei. Severitatea lor depinde de doză, modul și durata de utilizare a metotrexatului. Mucozita apare la aproximativ 3-7 zile după utilizarea metotrexatului, leucopenia și trombocitopenia apar la 5-13 zile după utilizarea metotrexatului.
Mielosupresia și mucozita sunt, în general, reversibile în decurs de 14 zile la pacienții cu mecanisme de eliminare neperturbate.

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

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

Frecvențele din acest tabel sunt definite, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥ 1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).
Detalii suplimentare sunt prezentate în tabelul de mai jos.
În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Foarte frecvente	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvență necunoscută**

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

Tulburări psihice			Depresie	Fluctuații ale dispoziției; tulburări tranzitorii de percepție		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, vertij	Somnolență, parestezie	Hemipareză; confuzie	Pareză; tulburări de vorbire inclusiv disartrie și afazie; leucoence-falopatie	Miastenie și durere, la nivelul extremităților; disgeuzie (gust metalic); meningită aseptică acută; meningism (paralizie, vărsături); sindrom de nerv cranian; parestezie/ hipoestezie	Neurotoxicitate; arahnoidită; paraplegie; stupoare, ataxie, demență; creștere a presiunii lichidului cefalorahidian
Tulburări oculare		Conjunctivită		Afectare a vederii (parțial severă); tromboză severă a venei retiniene	Edem periorbital; blefarită; epiforă; fotofobie; orbire tranzitorie; pierdere a vederii	
Tulburări cardiace					Pericardită; efuziune pericardică, tamponadă pericardică	
Tulburări vasculare			Vasculită; vasculită alergică	Hipotensiune arterială; evenimente tromboembolice (inclusiv tromboză arterială, tromboză cerebrală, tromboflebită, tromboză venoasă profundă)		

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*	Tuse	Complicație pulmonară cauzată de alveolita interstițială /pneumonită și decese asociate (indiferent de doză și durata de tratament cu metotrexat).	Fibroză pulmonară; efuziune pleurală	Faringită; stop respirator; embolie pulmonară	Boala pulmonară interstițială cronică; Reacții similare astmului bronșic, cu tuse, dispnee și constatări patologice în cadrul testelor pulmonare funcționale	Hemoragie pulmonară alveolară**, dureri toracice, hipoxie
Tulburări gastro-intestinale*	Pierdere a apetitului alimentar; diaree (în special în primele 24-48 ore după administrarea metotrexatului); durere abdominală; greață; vărsături; stomatită ulcerativă (în special în primele 24-48 ore după administrarea metotrexatului).		Ulcere gastro-intestinale și hemoragii; pancreatită	Enterită; gingivită; melenă	Hematemeză	Peritonită neinfecțioasă; perforație intestinală; glosită
Tulburări hepato-biliare*	Creștere a valorilor enzimelor hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatază alcalină și bilirubină).		Hepatotoxicitate; hepatosteatoză; fibroză hepatică cronică și ciroză; scădere a valorii albuminei serice	Hepatită acută	Necroză hepatică acută; degenerare hepatică acută; insuficiență hepatică	

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*	Alopecie	Exantem; eritem; prurit; ulcerație cutanată	Sindrom Stevens - Johnson*, necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell)* ca fenomene toxice severe; erupții cutanate herpetiforme; urticarie; hiperpigmentare a pielii; noduli; vindecare afectată a rănilor; reacții de fotosensibilitate	Acnee; peteșii; echimoze; eritem polimorf; erupții cutanate eritematoase; hiperpigmentare a unghiilor, onicoliză	Furunculoză; Telangiectazie; paronichie acută	Reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS); Dermatită; exfoliere cutanată/ dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv			Artralgie; Mialgie; osteoporoză	Fractură de stres		Osteonecroză mandibulară (secundară tulburărilor limfoproliferative)
Tulburări renale și urinare*	Hipocreatininemie		Nefropatie; insuficiență renală; cistită cu ulcerații (posibil cu hematurie); tulburare de micturiție, disurie; oligurie; anurie	Hiperuricemie; hiperuremie și hiper-creatininemie; azotemie	Hematurie; proteinurie	
Condiţii în legătură cu sarcina, perioada puerperală şi perinatală			Malformații congenitale	Avort	Moarte fetală	

Tulburări ale aparatului genital şi sânului			Inflamație și ulcerație vaginală	Oligospermie tranzitorie; tulburări menstruale tranzitorii	Ovogeneză/ spermatogeneză afectată*; infertilitate*; tulburări ale ciclului menstrual; pierderea libidoului; impotență; secreții vaginale; ginecomastie	Disfuncție urogenitală
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Oboseală, stare generală de rău		Pirexie			Frisoane, edem

*Pentru informații privind reacțiile adverse grave, vezi pct. 4.4
**(a fost raportat pentru metotrexat utilizat în indicații reumatologice și conexe)

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

4.9 Supradozaj

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

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

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

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj
Folinatul de calciu este disponibil ca antidot specific, pentru a preveni și trata reacțiile adverse toxice ale metotrexatului.
În cazul unei scăderi a numărului leucocitelor după administrarea unei doze mici de metotrexat, se pot injecta imediat, i.v. sau i.m. 6-12 mg folinat de calciu, cu administrare repetată a aceleiași doze (de cel puțin 4 ori), la intervale de 3-6 ore.

Eficacitatea folinatului de calciu scade odată cu creșterea intervalului dintre administrarea metotrexatului și administrarea folinatului de calciu. Pentru a determina doza și durata optimă pentru administrarea folinatului

de calciu, este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metotrexat.

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

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

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

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită idiopatică juvenilă poliarticulară, artrită psoriazică sau psoriazis vulgaris, administrarea de acid folic sau acid folinic poate reduce toxicitatea metotrexatului (simptomele gastrointestinale, inflamația mucoasei orale, căderea părului și creșterea valorilor enzimelor hepatice), vezi pct. 4.5. Înainte de a utiliza produse care conțin acid folic, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de vitamină B_{12}, deoarece acidul folic poate masca un deficit existent de vitamina B_{12}, în special la adulții cu vârsta peste 50 de ani.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunosupresoare, cod ATC: L04AX03
Grupa farmacoterapeutică: antimetaboliți, acid folic și analogi, cod ATC: L01BA01

Metotrexatul este un antagonist al acidului folic care aparține clasei de agenți citotoxici cunoscuți sub numele de antimetaboliți. Acesta acționează prin inhibarea competitivă a enzimei dihidrofolat reductază și, astfel, inhibă sinteza ADN. Nu s-a clarificat încă dacă eficacitatea metotrexatului, în tratamentul psoriazisului, artritei psoriazice și poliartritei cronice, este determinată de efectul antiinflamator sau imunosupresor și în ce măsură creșterea indusă de metotrexat a concentrației de adenozină extracelulară, în zonele afectate de inflamație, contribuie la aceste efecte.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea pe cale orală, metotrexatul este absorbit din tractul gastro-intestinal. Când se administrează în doze mici (7,5 mg/m^2 până la 80 mg/m^2 suprafață corporală), metotrexatul are o biodisponibilitate medie de aproximativ 70%, deși sunt posibile variații interindividuale și intraindividuale considerabile (25-100%). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1-2 ore. Valorile biodisponibilității în cazul administrării subcutanate, intravenoase și intramusculare sunt similare. Aproximativ 50% din metotrexat este legat de proteinele plasmatice. În urma distribuirii în țesuturile organismului, pot fi identificate concentrații mari, în special în ficat, rinichi și splină, sub formă de poliglutamați, care pot persista timp de săptămâni sau luni. Când se administrează în doze mici, metotrexatul trece în cantități minime în lichidul cefalorahidian; în cazul administrării de doze mari (300 mg/kg corp) au fost măsurate concentrații între 4 și 7 µg/ml în lichidul cefalorahidian. Timpul mediu de înjumătățire este de 6-7 ore și prezintă un grad semnificativ de variabilitate (3-17 ore). Timpul de înjumătățire poate fi prelungit până la 4 ori față de cel normal la pacienții care prezintă al treilea spațiu de distribuție (efuziune pleurală, ascită). Aproximativ 10% din metotrexatul administrat este metabolizat intrahepatic. Metabolitul major este 7-hidroximetotrexat. Excreția are loc, în principal, în 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 cazul insuficienței renale, 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 şoareci, şobolani şi câini au relevat efecte toxice, cum sunt leziuni gastrointestinale, mielosupresie şi hepatotoxicitate.

Potențialul mutagen și cancerigen
În studiile pe termen lung desfăşurate la şobolani, şoareci şi hamsteri nu s-a evidenţiat potenţial tumorigen pentru metotrexat. Metotrexatul induce mutaţii genetice şi cromozomiale atât *in vitro*, cât şi *in vivo*. Se presupune că metotrexatul are efecte mutagene la om.

Toxicitate asupra funcție de reproducere
S-a evidenţiat că utilizarea metotrexatului are efecte teratogene la patru specii de animale (şobolan, şoarece, iepure, pisică). Testele efectuate la maimuţe Rhesus au evidenţiat malformaţii, care nu sunt similare cu cele observate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PVDC sigilat cu folie de aluminiu
Ambalaje cu 20, 25, 30, 50 și 100 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16963/2026/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autroizației:Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026