

## **Prospect: informații pentru consumator/pacient METOTREXAT-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

Metotrexat

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului (vezi pct. 4).

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă și pentru ce se utilizează.
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă.
3. Cum să utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă.
4. Reacții adverse posibile.
5. Cum se păstrează Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă.
6. Conținutul ambalajului și alte informații.

### **1. Ce este Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă și pentru ce se utilizează**

Metotrexatul este utilizat pentru a trata cancerul. Poate fi administrat singur dar, mai frecvent este utilizat în asociere cu alte medicamente anticancerose. Afecțiuni maligne cum sunt: leucemie limfatică acută, neuroleucemia, limfoame non-Hodgkiniene, cancer de sân, coriocarcinom, etc. Artrita reumatoidă activă severă la adulți. Poliartrita idiopatică juvenilă activă, severă, în caz când este rezistent la tratamentul cu remedii antiinflamatoare nesteroidiene. Psoriazisul vulgar sever și generalizat, în special în plăci și artrita psoriazică la pacienții care nu au răspuns adecvat la alte forme de tratament.

### **2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

#### **Nu utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la metotrexat sau la oricare dintre excipienții produsului;
- sarcină sau alăptare;
- disfuncții hepatice semnificative, incluzând fibroza, ciroza sau hepatita;
- disfuncții renale semnificative;
- discrizii sanguine, incluzând hipoplazia măduvei osoase, leucopenia, trombocitopenia, anemie;
- boli infecțioase acute, sindrom de imunodeficiență; stare generală alterată.

#### **Atenționări și precauții**

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

- Pentru afecțiunile maligne, metotrexatul poate fi administrat numai sub supravegherea unui medic specialist oncolog cu experiență în chimioterapia antineoplazică.
- Metotrexatul trebuie utilizat cu maximum de precauție la pacienții cu supresie hematologică, insuficiență renală, ulcer peptic, colită ulcerativă, stomatită ulcerativă, diaree, stare generală alterată, la copii mici și la vârstnici.
- Pacienții care prezintă pleurezie sau ascită, necesită drenarea lor adecvată înainte de tratament; în caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt. Simptomele de toxicitate gastro-intestinală, manifestate de obicei, întâi prin stomatită, indică întreruperea terapiei; dacă tratamentul este continuat pot să apară enterită hemoragică și deces prin perforație intestinală.
- Metotrexatul poate determina infertilitate, oligospermie, tulburări menstruale și amenoree. Aceste efecte sunt reversibile la întreruperea tera-

piei. În plus, metotrexatul este embriotoxic, și determină malformații fetale și poate determina avort. Dacă unul dintre parteneri utilizează metotrexat, trebuie evitată concepția pe durata terapiei, și timp de cel puțin trei luni după întreruperea tratamentului.

- Înainte de începerea terapiei cu metotrexat sau la reluarea ei, după o perioadă, trebuie efectuată evaluarea funcției renale, a funcției hepatice și a elementelor sanguine prin anamneză, examen clinic și analize de laborator. Pe parcursul tratamentului, pacienții trebuie supravegheați cu atenție, astfel încât semnele de posibile efecte toxice sau de reacții adverse să fie decelate și evaluate cât mai prompt.

- Este esențial ca următoarele teste de laborator să fie incluse obligatoriu în evaluarea și monitorizarea pacienților care primesc metotrexat: analiza hematologică completă, analiza urinei, testele funcționale renale, testele funcționale hepatice și în cazul administrării de doze mari, determinarea concentrației plasmatiche de metotrexat.

- O atenție deosebită trebuie acordată evidențierii toxicității hepatice, care poate să apară fără modificări corespunzătoare ale testelor funcționale hepatice. Tratamentul nu trebuie instituit sau va fi întrerupt dacă, în cursul terapiei, există sau apar anomalii fie la nivelul testelor funcționale hepatice, fie la biopsia hepatică. Aceste modificări trebuie să revină la normal în decurs de două săptămâni, după care tratamentul poate fi reluat, la indicația medicului.

- Supresia hematopoetică determinată de metotrexat poate să apară brusc, și la doze considerate de siguranță. Orice scădere accentuată a numărului de leucocite sau de trombocite indică necesitatea întreruperii imediate a tratamentului, urmată de dozele de susținere adecvate.

- Dozele mari pot determina precipitarea metotrexatului sau a metaboliților săi în tubii renali. Ca metodă preventivă se recomandă aportul crescut de lichide și alcalinizarea urinei până la pH 6,5 – 7,0, prin administrare orală sau intravenoasă de bicarbonat de sodiu (5 comprimate a 625 mg la trei ore) sau cu acetazolamidă (500 mg oral, de patru ori pe zi).

- Trebuie respectate regulile de protecție privind manipularea citotoxiceilor.

#### **Atenționare**

*Orice întrerupere a tratamentului cu Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă trebuie realizată sub supraveghere medicală strictă. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.*

### **Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă cu alte medicamente**

- Metotrexat are activitate imunosupresoare, motiv pentru care poate fi diminuat răspunsul imunologic la vaccinările concomitente. În plus, utilizarea simultană a unui vaccin cu germeni vii poate determina o reacție severă antigenică.
- Metotrexatul legat de proteine plasmatiche poate fi dislocat de salicilați, sulfonamide, difenilhidantoină, tetraciclina, cloramfenicol, sulfazol, doxorubicin, ciclofosamidă și barbiturice. Creșterea concentrației plasmatiche de metotrexat liber poate duce la creșterea toxicității.
- Metotrexatul este legat de secreția renală activă. Metotrexatul interferează în general cu alte medicamente datorită aceleiași modalități de excreție, fapt ce conduce la creșterea concentrației plasmatiche de metotrexat.
- Doza de metotrexat trebuie redusă dacă se administrează concomitent probenecid.
- Alcoolizii din Vinca pot crește concentrația intracelulară de metotrexat și de poliglutamați de metotrexat.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă de medicamente cu potențial nefrototoxic sau hepatotoxic (incluzând etanolul).
- Preparatele cu vitamine sau preparatele orale cu fier ce conțin acid folic pot modifica răspunsul la metotrexat.

- Antiinflamatoarele nesteroidiene pot diminua clearance-ul renal al metotrexatului și să determine o toxicitate severă.

- S-a raportat că administrarea concomitentă de antagoniști de foliați, cum sunt trimetoprim/sulfametoxazol, în cazuri rare poate determina pancitopenie acută.

- Concentrația plasmatică de metotrexat poate fi crescută de etretinate, și după utilizarea concomitentă s-au raportat cazuri de hepatită severă.

#### **Sarcina**

*Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza orice medicament.*

Metotrexatul s-a dovedit teratogen. Prin urmare, nu este recomandat femeilor aflate la vârstă fertilă decât în cazul în care beneficiile așteptate depășesc riscul potențial. Dacă este utilizat în timpul sarcinii pentru indicații antineoplazice sau dacă pacienta rămâne gravidă în cursul tratamentului, trebuie să fie informată despre riscul potențial pentru făt.

#### **Alăptarea**

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza orice medicament.

Metotrexatul se excretă în laptele matern, motiv pentru care este contraindicată alăptarea în timpul tratamentului.

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

Este posibil ca, în funcție de susceptibilitatea individuală, să se modifice capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

*Incompatibilități*

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

### **3. Cum să utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

Dacă observați orice manifestări, simptome sau senzații neobișnuite vă rugăm să sunați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistului.

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

### **Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa**

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

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

*Nu trebuie amestecate alte medicamente în aceeași soluție cu metotrexat.*

### **Manipularea medicamentelor citotoxice**

Citotoxicele trebuie utilizate numai de personal instruit, în departamente dotate corespunzător. Suprafața de lucru va fi acoperită cu hârtie absorbantă. Trebuie purtate mănuși și ochelari de protecție, pentru a evita contactul accidental cu tegumentele sau cu ochii.

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

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

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

### **Dacă luați mai mult decât trebuie Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

În caz de supradozaj sau dacă simțiți reacții adverse pronunțate sunați imediat medicul dumneavoastră. Calciul leucovorin este antidotul pentru neutralizarea efectelor toxice imediate ale metotrexatului pe sistemul hematopoetic. Acesta poate fi administrat oral, intramuscular, intravenos în bolus sau în perfuzie. În cazurile de supradozaj accidental trebuie administrat, în decurs de o oră, o doză de calciu leucovorin.

vorin, egală sau mai mare decât cea de metotrexat, administrarea fiind continuată până ce concentrația plasmatică de metotrexat scade sub 10-7 M. Pot fi necesare și alte terapii de susținere, cum sunt transfuzia sanguină și dializa renală.

**Dacă ați uitat să utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza orice medicament.

**Dacă încetați să utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

Medicul dumneavoastră va decide când să oprți tratamentul cu Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă.

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

#### 4. Reacții adverse posibile

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

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse depind de doza și de frecvența de administrare. Deoarece reacțiile adverse severe pot să apară chiar și la doze mici, este important să fiți monitorizat în mod regulat de către medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă efectua **analize pentru a verifica apariția de anomalii** în sânge (cum sunt scăderea numărului de celule albe din sânge, scăderea numărului de trombocite, limfom) și modificări la nivelul rinichilor și al ficatului.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă manifestați orice simptom dintre următoarele, deoarece acestea pot indica o reacție adversă gravă, care poate pune viața în pericol, care necesită tratament de urgență:

- **tuse persistentă, uscată, neproductivă, scurtăre a respirației și febră**, acestea pot fi semne de inflamație la nivel plămânilor (pneumonie) (frecvență: poate afecta până la 1 din 100 persoane);
- **simptome de deteriorare la nivelul ficatului, cum sunt îngălbenirea pielii și albului ochilor**, metotrexatul poate cauza deteriorări cronice ale ficatului (ciroză hepatică), formarea de țesut cicatricial la nivelul ficatului (fibroză hepatică), degenerarea grasă a ficatului (toate mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane), inflamația ficatului (hepatită acută) [rară: poate afecta până la 1 din 1000 persoane] și insuficiență hepatică [foarte rară: poate afecta până la 1 din 10000 persoane];
- simptome de alergie, cum este erupția trecătoare pe piele, inclusiv mâncărimi ale pielii, însoțite de înroșire, umflarea mâinilor, a picioarelor, a gleznelor, a feței, a buzelor, a gurii sau a gâtului (care poate provoca dificultăți de înghițire sau de respirație) și senzația de leșin; acestea pot fi semne ale unor reacții alergice severe sau de șoc anafilactic [rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane];
- simptome de deteriorare la nivelul rinichilor, cum sunt umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor sau modificări ale frecvenței de urinare, sau scăderea sau absența producerii de urină; acestea pot fi semne de insuficiență renală [rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane];
- simptome de infecții, de exemplu febră, frisoane, dureri generalizate, durere în gât; metotrexatul vă poate crește susceptibilitatea la infecții. Pot apărea rare [pot afecta până la 1 din 1000 persoane] infecții severe, cum este un anumit tip de pneumonie (pneumonie cu Pneumocystis carinii) sau toxicitatea sângelui (septicemie);
- diaree severă, vărsături cu sânge, scaune de culoare neagră sau negre ca smoala; aceste simptome pot indica o complicație severă rară [poate afecta până la 1 din 1000 persoane] a sistemului gastrointestinal provocată de metotrexat, de ex. ulcere gastro-intestinale;
- simptome asociate cu blocarea (ocluzia) unui vas de sânge de către un cheag de sânge dislocat (eveniment tromboembolic), cum sunt slăbiciunea pe

o parte a corpului (accident vascular cerebral) sau durerea, umflarea, înroșirea și senzația neobișnuită de căldură la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă); metotrexatul poate provoca evenimente tromboembolice [rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane];

- febră și deteriorare gravă a stării generale sau febră care apare brusc, însoțită de durere în gât sau la nivelul gurii, sau probleme urinare; metotrexatul poate provoca foarte rar [poate afecta până la 1 din 10000 persoane] o scădere bruscă a globulelor albe din sânge (agranulocitoză) și supresie severă a măduvei osoase;

- sângerare neașteptată, de exemplu sângerări ale gingiilor, sânge în urină, vărsături cu sânge sau învinetire, acestea pot fi semne de reducere severă a numărului de trombocite din sânge, provocată de episoade severe de supresie a măduvei spinării [foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane];
- erupție severă pe piele sau formarea de bășici pe piele (acestea pot afecta și gura, ochii și organele genitale); acestea pot fi semne ale unei afecțiuni foarte rare [poate afecta până la 1 din 10000 persoane] numită sindrom Stevens Johnson sau sindromul pielii arse (necroză epidermică toxică).

În continuare sunt enumerate celelalte reacții adverse care pot apărea:

**Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:**

- inflamația gurii, indigestie, greață (stare de rău), pierderea apetitului alimentar;
- creșterea enzimelor hepatice.

**Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane:**

- ulcere la nivelul gurii, diaree;
- erupții trecătoare pe piele, înroșirea pielii, mâncărime;
- durere de cap, oboseală, somnolență;
- scăderea formării de celule sanguine, cu scăderea numărului de globule albe și/sau roșii și/sau de plachete sanguine (leucopenie, anemie, trombocitopenie).

**Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100**

- inflamația gâtului, inflamația intestinelor, vărsături;
- sensibilitate crescută la lumină, căderea părului, creșterea numărului de noduli reumatoidici, vezicule herpetice, inflamația vaselor sanguine, erupții de tip herpetic pe piele, papule;
- instalarea diabetului zaharat;
- amețeală, confuzie, depresie;
- scăderea albuminei serice;
- scăderea numărului de celule și plachete sanguine;
- inflamația și ulcerării la nivelul vezicii urinare sau vaginului, scăderea funcției renale, tulburări de urinare;
- dureri în articulații, dureri musculare, osteoporoză (reducerea masei osoase).

**Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane:**

- creșterea pigmentației pielii, acnee, apariția unor pete albastre datorită spargerii unor vase de sânge;
- inflamație alergică a vaselor sanguine, febră, înroșirea ochilor, infecție, afectarea procesului de vindecare a rănilor, scăderea numărului de anticorpi în sânge;
- tulburări de vedere;
- inflamația sacului din jurul inimii, acumularea de lichid în sacul din jurul inimii;
- scăderea tensiunii arteriale;
- fibroză pulmonară scurtăre a respirației și astm bronșic, acumularea de lichid în sacul din jurul plămânilor;
- tulburări electrolitice.

**Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane:**

- sângerare profundă, megacolon toxic (dilatarea acută și toxică a intestinului gros);
- creșterea pigmentației unghiilor, inflamația cuticulelor, furunculoză (infecție profundă a foliului piloșii), dilatarea vizibilă a vaselor sanguine mici; leziuni locale (formarea de abcese sterile, modificări ale țesutului gras) la locul de injectare în urma administrării în mușchi sau sub piele;

- tulburări de vedere, dureri, stare de slăbiciune sau senzație de amorțeală sau furnicături în brațe și picioare, alterarea simțului gustativ (gust metallic), convulsii, paralizie, durere de cap severă însoțită de febră;

- retinopatie (tulburare oculară non-inflamatorie);
- pierderea apetitului sexual, impotență, mărirea sânilor la bărbați (ginecomastie), afectarea formării spermei, tulburări menstruale, secreții vaginale;
- mărirea nodulilor limfatici (limfom).

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

- leucoencefalopatie (o afecțiune a materiei albe a creierului).

Dacă se administrează metotrexat pe cale intramusculară, pot să apară în mod frecvent reacții adverse locale (senzație de arsură) sau leziuni (formarea de abcese sterile, necroza țesutului adipos), la locul de injectare. Administrarea subcutanată a metotrexatului este bine tolerată la nivel local. Au fost observate numai ușoare reacții locale pe piele, care se reduc în timpul tratamentului.

**Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe website-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Nu utilizați Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă după data de expirare înscrisă pe cutie, după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Ce conține Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

*Substanța activă* este metotrexat. 1 ml soluție injectabilă conține metotrexat 10 mg.

*Celelalte componente sunt:* hidroxid de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru injecții.

**Cum arată Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă**

Metotrexat-BP 10 mg/ml soluție injectabilă este soluție transparentă, de culoare galbenă sau galbenă-oranj.

Medicamentul este disponibil în cutie cu fiole a câte 1 ml a câte 10 fiole în cutie din carton sau flacoane a câte 5 ml în număr de 1 și 10.

**Deținătorul certificatului de înregistrare și fabricantul**

**Deținătorul certificatului de înregistrare**

SC Balkan Pharmaceuticals SRL,  
str. N. Grădescu 4, MD-2002,  
mun. Chișinău, Republica Moldova

**Fabricantul**

SC Balkan Pharmaceuticals SRL,  
str. N. Grădescu 4, MD-2002,  
mun. Chișinău, Republica Moldova

**Acest prospect a fost aprobat în octombrie 2016.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMD) <http://nomenclator.amed.md/>.