RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metotrexato Pfizer 5mg/2ml Soluzione Iniettabile
Metotrexato Pfizer 50mg/2ml Soluzione Iniettabile
Metotrexato Pfizer 100mg/4ml Soluzione Iniettabile
Metotrexato Pfizer 500mg/20ml Soluzione Iniettabile
Metotrexato Pfizer 1g/10ml Soluzione Iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Metotrexato Pfizer 5mg/2ml Soluzione Iniettabile
Un flaconcino contiene:
Principio attivo: Metotressato 5 mg

Metotrexato Pfizer 50mg/2ml Soluzione Iniettabile
Un flaconcino contiene:
Principio attivo: Metotressato 50 mg

Metotrexato Pfizer 100mg/4ml Soluzione Iniettabile
Un flaconcino contiene:
Principio attivo: Metotressato 100 mg

Metotrexato Pfizer 500mg/20ml Soluzione Iniettabile
Un flacone contiene:
Principio attivo: Metotressato 500 mg

Metotrexato Pfizer 1g/10ml Soluzione Iniettabile
Un flacone contiene:
Principio attivo: Metotressato 1 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Metotrexato Pfizer Soluzione Iniettabile è indicato da solo o in associazione ad altri medicinali antitumorali nel trattamento delle malattie neoplastiche, quali:

- Leucemie linfocitiche acute
- Linfomi non-Hodgkin di grado medio o alto negli adulti
- Linfomi non-Hodgkin in pazienti pediatrici
- Tumore della testa e del collo metastatico o recidivante
- Terapia adiuvante del carcinoma mammario dopo resezione tumorale o mastectomia
- Carcinoma mammario in stadio avanzato
- Coriocarcinoma e altri tumori trofoblastici (in monoterapia in pazienti a basso rischio o in terapia di associazione in pazienti ad alto rischio)
- Terapia adiuvante e neoadiuvante per l'osteosarcoma

Il Metotrexato Pfizer Soluzione Iniettabile è anche indicato nel controllo di gravi forme di psoriasi non rispondenti ad altre forme di terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il Metotrexato Pfizer 5mg/2ml Soluzione Iniettabile è inoltre indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto. Il ricorso al Metotrexato Pfizer è consigliato nel caso di risposta non favorevole o di intolleranza ai farmaci convenzionali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

AVVERTENZE
Se il metotrexato è usato per il trattamento di **patologie tumorali**, è necessario **correggere la dose con cautela** in funzione dell'area di superficie corporea. Dopo la somministrazione di **dosi calcolate non correttamente,** sono stati segnalati casi letali di intossicazione.

Gli schemi posologici impiegati variano sensibilmente da un ricercatore all'altro ed in funzione della natura e della gravità della malattia. La più recente letteratura e l'esperienza del medico rappresentano alcuni dei fattori che possono influenzare la scelta del dosaggio e la durata della terapia.

Adulti e bambini
Chemioterapia antineoplastica

Il Metotrexato Pfizer Soluzione Iniettabile può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa, endoarteriosa o intratecale.
Il dosaggio è generalmente calcolato basandosi sui m^2 dell'area di superficie corporea (BSA).

Nota. Si sconsiglia l'impiego dei dosaggi da 1g/10ml e da 500mg/20ml per via intratecale.
Metotrexato Pfizer soluzione iniettabile o per infusione deve essere somministrato esclusivamente da medici con esperienza nella chemioterapia con antimetaboliti e nelle altre indicazioni.
E' utile che il trattamento con metotrexato si articoli in funzione delle seguenti posologie.

Terapia a basse dosi	Dose singola inferiore a 100 mg/m^2
Terapia a dosi intermedie	Dose singola tra 100 mg/m^2 e 1000 mg/m^2
Terapia ad alte dosi	Dose singola superiore a 1000 mg/m^2

Le raccomandazioni in merito all'applicazione e al dosaggio della somministrazione di metotrexato (terapia a basse dosi, principalmente nel quadro di una polichemioterapia) per le diverse indicazioni variano in misura considerevole. Di seguito sono illustrati alcuni dosaggi e protocolli terapeutici comuni che si sono dimostrati efficaci nel trattamento del disturbo in ciascun caso. Inoltre numerose differenti polichemioterapie comprendenti metotrexato si sono dimostrate efficaci per le diverse indicazioni della terapia con metotrexato ad alte dosi.
Nessuno di questi protocolli terapeutici può attualmente essere definito una terapia standard. Dal momento che le raccomandazioni in merito all'applicazione e al dosaggio della terapia con metotrexato a dosaggi bassi ed elevati variano, si illustrano esclusivamente le linee guida usate più comunemente, da considerarsi degli esempi. La terapia con metotrexato ad alte dosi deve essere adottata soltanto se la concentrazione di creatinina rientra nell'intervallo normale. Se sussistono evidenze che indicano compromissione della funzionalità renale (per es. effetti indesiderati rilevanti da precedente terapia con metotrexato o alterazione del flusso urinario), occorre determinare la clearance della creatinina. Per i dosaggi, il metodo e la sequenza di somministrazione è necessario consultare i protocolli attualmente pubblicati.

In alcune malattie neoplastiche metotrexato può essere utilizzato a dosi molto elevate (>1 g). Patologie che sono state trattate con successo mediante metotrexato ad alte dosi in monoterapia o in associazione ad altri citostatici sono la leucemia linfatica acuta, il sarcoma osteogenico e alcuni tumori solidi. La terapia ad alte dosi viene generalmente somministrata come infusione nell'arco di 24 h.

Dosi elevate possono causare la precipitazione del metotrexato o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Come misura preventiva, si raccomandano un elevato volume di produzione di liquidi e l'alcalinizzazione dell'urina a un pH di 6,5-7,0 tramite somministrazione orale o endovenosa di bicarbonato di sodio (per es. compresse da 625 mg da assumere 5 volte al giorno ogni 3 ore) o acetazolamide (per es. 500 mg per via orale quattro volte al giorno).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima di iniziare la terapia di associazione con metotrexato ad alte dosi, la conta leucocitaria e piastrinica devono superare i rispettivi valori minimi (leucociti da 1.000 a 1.500/µl, piastrine da 50.000 a 100.000/µl). Durante la terapia con metotrexato ad alte dosi, occorre verificare a intervalli regolari la concentrazione sierica di metotrexato. Nei singoli protocolli terapeutici e possibile rinvenire le tempistiche di prelievo dei campioni e i valori massimi per le concentrazioni sieriche tossiche di metotrexato che richiedono misure quali l'aumento della dose di calcio folinato o l'apporto di fluidi per via endovenosa. Durante un ciclo di terapia comprendente metotrexato ad alte dosi, come misura di profilassi per prevenire effetti nefrotossici, sono necessari un apporto di fluidi per via endovenosa e alcalinizzazione dell'urina. Durante l'infusione di metotrexato si devono monitorare il flusso e il livello del pH delle urine. Dopo un trattamento con metotrexato ad alte dosi deve essere attuata una terapia di salvataggio con calcio folinato.

Terapia di salvataggio con calcio folinato
La terapia di salvataggio con calcio folinato si rende necessaria quando metotrexato e somministrato a dosi superiori a 100 mg/m^2 BSA.
Di norma la prima dose di calcio folinato è di 15 mg (6-12 mg/m^2), da somministrarsi durante un arco di tempo di 12-24 ore (24 ore al più tardi) dopo l'avvio dell'infusione di metotrexato. La stessa dose si deve somministrare ogni 6 ore per 72 ore.
Dopo diverse dosi per via parenterale si può passare al trattamento con la formulazione orale.
Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotrexato si deve misurare il livello residuo di metotrexato. Se il livello residuo di metotrexato e >0,5 µmol/l potrebbe essere necessario intensificare la posologia della terapia di salvataggio.
Oltre alla somministrazione di calcio folinato, occorre garantire la tempestiva escrezione di metotrexato mediante:
- mantenimento di un'elevata produzione di urina (idratazione adeguata)
- alcalinizzazione dell'urina (per es. con bicarbonato di sodio 8,4%)

La funzionalità renale deve essere monitorata tramite misurazioni giornaliere della creatinina sierica. Per informazioni più dettagliate, si veda il riassunto delle caratteristiche del prodotto di calcio folinato. Se si manifestano segni di leucopenia, si consiglia di sospendere temporaneamente la somministrazione di metotrexato.

Le seguenti posologie sono da considerarsi esclusivamente degli esempi.

Leucemia linfatica acuta
- 3,3 mg/m^2 in associazione ad altri citostatici una volta al giorno per 4-6 settimane.
- 2,5 mg/kg ogni due settimane.
- 30 mg/m^2/settimana durante la terapia di mantenimento.
- 20 mg/m^2 in associazione ad altri citostatici una volta a settimana.

Nei bambini:
Dosi tra i 1.000 e i 5.000 mg/m^2 di BSA e.v. sono state usate sequenzialmente (con successiva somministrazione di leucovorin) per il consolidamento della remissione e la terapia di mantenimento. Il trattamento per via orale con dosi fino a 20 mg/m^2/settimana è stato utilizzato insieme alla somministrazione endovenosa e alla profilassi intratecale del SNC come terapia di mantenimento.

Negli adulti:
La terapia di mantenimento con il regime di associazione sequenziale POMP e la profilassi intratecale del SNC con metotrexato è convenzionale. In caso di recidiva, è possibile tentare la somministrazione di metotrexato ad alte dosi.

Coriocarcinoma e patologie trofoblastiche simili (per es. mola idatidiforme e mola invasiva)
15-30 mg/m^2 per via intramuscolare per cinque giorni. Di norma tali cicli possono essere ripetuti da 3 a 5 volte a seconda della necessita, con una o piu settimane di riposo tra un ciclo e l'altro, fino alla scomparsa di sintomi di tossicita manifesti.

Linfomi non-Hodgkin
Gli stadi I o II del linfoma di Burkitt sono stati trattati con metotressato (per via orale). I linfomi e i linfosarcomi in stadio III possono rispondere a metotressato somministrato in dosi di 0,625-2,5 mg/kg di peso corporeo al giorno nel quadro di una polichemioterapia e in dosi di 90-900 mg/m^2 come infusione endovenosa, seguite da somministrazione di calcio folinato.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei linfomi non-Hodgkin nei bambini, metotressato e somministrato in funzione della fase della malattia e del tipo istologico nell'ambito di diverse polichemioterapie alle dosi adeguate. Intervallo di dosaggio per la terapia con metotressato a dosaggio intermedio o elevato: dosi singole di 300-5.000 mg/m^2 come infusione endovenosa.

Tumore della testa e del collo
Monoterapia: possono essere somministrati 40-60 mg/m^2 una volta a settimana mediante iniezione endovenosa in bolo.
Nel trattamento di tumori metastatici o recidivanti sono state usate infusioni endovenose di 240-1.080 mg/m^2 con terapia di salvataggio con calcio folinato. Sono state inoltre impiegate infusioni endoarteriose di metotressato.

Carcinoma mammario
L'associazione ciclica prolungata di ciclofosfamide, metotressato e fluorouracile ha dato buoni risultati quando utilizzata come terapia adiuvante alla mastectomia radicale nel carcinoma mammario primario con linfonodi ascellari positivi. La dose di metotressato e di 40 mg/m^2 per via endovenosa al primo e all'ottavo giorno del ciclo.
Metotressato, alle dosi endovenose di 10-60 mg/m^2, e anche comunemente incluso nei regimi di associazione ciclici con altri farmaci citotossici nel trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato.

Osteosarcoma
Una chemioterapia di associazione efficace richiede la somministrazione di diversi chemioterapici citotossici. Oltre ad alte dosi di metotressato con terapia di salvataggio con calcio folinato, e possibile somministrare doxorubicina, cisplatino e un'associazione di bleomicina, ciclofosfamide e dactinomicina (BCD). La dose iniziale per il trattamento con metotressato ad alte dosi e di 12 g/m^2. Se la dose non e sufficiente a raggiungere le concentrazioni sieriche di picco di 10-3M alla fine dell'infusione, per i trattamenti successivi e possibile incrementare la dose fino a 15 g/m^2. Se il pazienta vomita o non riesce a tollerare il trattamento orale, si somministra calcio folinato per via e.v. o i.m.

Micosi fungoide
La terapia a base di metotrexato sembra indurre remissioni cliniche nel 50% dei casi trattati. Il dosaggio consigliato corrisponde generalmente a 2,5-10mg di farmaco al giorno, somministrato per settimane o mesi e deve essere regolato in base alla risposta del paziente e allo screening ematologico. Il metotrexato è stato anche somministrato per via intramuscolare in dosi di 50mg una volta alla settimana o di 25 mg due volte alla settimana.

Chemioterapia della psoriasi
Casi di psoriasi grave non controllata, che non reagiscono alla terapia tradizionale, hanno risposto a dosi settimanali singole, intramuscolari o endovenose di 10-25mg, poi regolate in base alla risposta del paziente. E' consigliabile somministrare al paziente una dose iniziale di prova, una settimana prima dell'inizio della terapia, per rilevare eventuali idiosincrasie. La dose consigliata è di 5-10mg per via parenterale.
Il paziente deve essere informato in modo esauriente sui rischi che il trattamento comporta e il medico deve prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica, eseguendo dei test di funzionalità epatica prima di iniziare la cura e ripetendoli poi ad intervalli di 2 o 4 mesi durante la terapia. Quest'ultima deve avere lo scopo di ridurre la dose al più basso livello possibile con periodi di riposo il più lungo possibile. L'impiego del metotrexato può consentire il ritorno alla terapia topica tradizionale, che deve essere incoraggiata.

Adulti
Artrite reumatoide
Nel trattamento dell'artrite reumatoide la posologia consigliata per via intramuscolare/orale è di 7,5 mg una volta alla settimana o a dosi refratte di 2,5mg ogni 12 ore per un totale di 3 dosi per ciclo settimanale. La dose cumulativa settimanale non deve eccedere comunque i 20mg. La posologia può essere gradualmente ridotta in caso di risposta favorevole alla dose minima efficace.

Popolazioni particolari:
Compromissione della funzionalità renale

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere corretta come segue:

Clearance della creatinine (ml/min)	**% della dose che deve essere somministrata**
> 50	100% della dose
20– 50	50% della dose
<20	Metotrexato non deve essere somministrato

Compromissione della funzionalità epatica
Metotrexato deve essere somministrato con estrema cautela, se è necessario che sia somministrato, a pazienti con patologie epatiche precedenti o in corso, soprattutto se causate dall'alcol. Metotrexato è controindicato se i valori della bilirubina sono >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con accumulo patologico di liquidi
L'eliminazione di metotrexato è ridotta nei pazienti con accumulo patologico di liquidi (liquidi nel terzo spazio) quali asciti o versamenti pleurici che potrebbero determinare un prolungamento ell'emivita di eliminazione plasmatica di metotrexato e tossicità inattesa. Prima di iniziare il trattamento con metotrexato è necessario drenare le asciti e il cavo pleurico. La dose di metotrexato deve essere ridotta in funzione delle concentrazioni sieriche di metotrexato.

Anziani
Nei pazienti anziani occorre prendere in considerazione una riduzione della dose a causa di una ridotta funzionalità epatica e renale e di inferiori riserve di folato determinate dall'avanzare dell'età.

Modo di somministrazione
Per le precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi dei componenti elencati al paragrafo 6.1.
Insufficienza renale.
Malattie epatiche come fibrosi, cirrosi, epatite acuta o attiva.
Malattie infettive attive.
Sindrome da immunodeficienza.
Discrasie ematiche precedenti, quali ipoplasie del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia.
Ulcere nella cavita orale e nota malattia ulcerosa gastrointestinale in atto.
Vaccinazione concomitante con vaccini vivi.
Il metotrexato è controindicato durante la gravidanza. Il suo uso può causare effetti teratogeni, morte fetale, malformazioni congenite, embriotossicità e aborto se somministrato a donne in gravidanza.
Nel trattamento di malattie neoplastiche deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali superano il rischio per il feto.
Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con metotrexato fino a quando non è stato escluso uno stato di gravidanza; esse devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con metotrexato si instaurasse una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con metotrexato, la gravidanza deve essere evitata.
L'intervallo di tempo ottimale tra la fine del trattamento con metotrexato di uno dei due partner e l'instaurarsi di una gravidanza non è stato ancora stabilito con chiarezza (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni circa gli intervalli di tempo, desunte dalla letteratura pubblicata, variano da 3 mesi ad un anno.
Il metotrexato viene ritrovato nel latte umano materno. Il metotrexato è controindicato nelle donne che allattano a causa della sua potenzialità nel produrre reazioni avverse gravi nel lattante.
Il più alto rapporto tra le concentrazioni di metotrexato nel latte materno e nel plasma è stato 0,08:1.
I diluenti che contengono conservanti non devono essere utilizzati per la somministrazione intratecale o per la terapia ad alte dosi di metotrexato.

Il metotrexato non deve essere utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide e della psoriasi se il paziente è affetto da: alcoolismo, epatopatie da alcoolismo, epatopatie croniche di altro tipo; sindromi da

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio; discrasie ematiche preesistenti, quali ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa o in caso di gravidanza.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Generali

Il metotrexato ha potenzialmente la capacità di indurre gravi reazioni tossiche, generalmente correlate al dosaggio.

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad errori nel calcolo della dose endovenosa ed intratecale. Deve essere prestata un'attenzione speciale al calcolo della dose.
Il prodotto quando iniettato per via intratecale viene trasportato nel sistema cardiovascolare e può dar luogo a tossicità sistemica. La tossicità sistemica del metotrexato può anche aumentare nei pazienti con disfunzioni renali, ascite o con altri versamenti per un prolungamento dell'emivita nel siero.
Sono state riportate tossicità fatali dovute ad erronea assunzione giornaliera anziché settimanale soprattutto nei pazienti anziani. Deve essere sottolineato ai pazienti che la dose consigliata deve essere assunta settimanalmente per l'artrite reumatoide e la psoriasi.

A causa della possibilità di gravi reazioni tossiche (che possono essere fatali) il metotrexato deve essere usato solo in casi di neoplasie con rischio di morte.
Sono stati riportati casi di morte con l'uso di metotrexato nel trattamento di neoplasie maligne. A causa della possibilità di gravi reazioni tossiche il paziente deve essere informato dal medico dei rischi e deve rimanere sotto continuo controllo medico.

Il metotrexato è controindicato durante la gravidanza. Il suo uso può causare effetti teratogeni, morte fetale, embriotossicità e aborto se somministrato a donne in gravidanza. Nel trattamento di malattie neoplastiche deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali superano il rischio per il feto. Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con metotrexato fino a quando non è stato escluso uno stato di gravidanza; esse devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con metotrexato si instaurasse una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con metotrexato, la gravidanza deve essere evitata. L'intervallo di tempo ottimale tra la fine del trattamento con metotrexato di uno dei due partner e l'instaurarsi di una gravidanza non è stato ancora stabilito con chiarezza (vedere paragrafo 4.3). Le raccomandazioni circa gli intervalli di tempo, desunte dalla letteratura pubblicata, variano da 3 mesi ad un anno.
I diluenti che contengono conservanti non devono essere utilizzati per la somministrazione intratecale o per la terapia ad alte dosi di metotrexato.

Il medico deve essere ben informato sulle varie caratteristiche del farmaco e sul suo uso clinico.
Prima di iniziare o ripristinare, dopo un periodo di riposo, il trattamento con metotrexato, bisogna valutare attentamente la funzionalità renale, epatica ed ematica.
I pazienti sottoposti a terapia con metotrexato devono essere tenuti sotto stretto controllo al fine di individuare e valutare nel più breve tempo possibile i segni e sintomi dei possibili effetti tossici o collaterali. Un controllo pretrattamento e periodici controlli ematologici sono necessari per l'uso di metotrexato in chemioterapia, a causa del possibile effetto soppressivo sulla funzione ematopoietica attribuibile al farmaco. Esso può presentarsi improvvisamente in qualsiasi momento ed anche a basse dosi.
Qualsiasi brusca caduta nel conteggio delle cellule ematiche indica che bisogna interrompere immediatamente la somministrazione del farmaco ed instaurare un'appropriata terapia. In pazienti affetti da neoplasie e con preesistente aplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia, il prodotto deve essere usato con precauzione e solo se strettamente necessario. Il metotrexato viene escreto principalmente attraverso i reni. La terapia con il metotrexato in pazienti con insufficienza renale deve essere intrapresa con estrema cautela e a regimi di dosaggio ridotti, poiché una funzione renale danneggiata diminuisce l'eliminazione del metotrexato. Il suo uso, in presenza di alterata funzionalità renale, può provocare un pericoloso aumento dei livelli serici del farmaco e, di conseguenza, un ulteriore aggravamento del danno renale preesistente. Lo stato renale del paziente deve essere determinato prima e durante la terapia con metotrexato procedendo con molta cautela qualora si rivelasse presente una insufficienza renale di una certa gravità. In tal caso si dovrà ridurre il dosaggio o sospendere la somministrazione del farmaco finchè la funzione renale non migliori.
Il metotrexato causa epatotossicità, fibrosi epatica e cirrosi, ma generalmente soltanto dopo un uso protratto.
Sono stati frequentemente osservati aumenti degli enzimi epatici ad insorgenza acuta; questi sono di norma transitori ed asintomatici ed inoltre non appaiono predittivi di una successiva epatopatia. Dopo un uso prolungato la biopsia epatica spesso mostra alterazioni istologiche e sono state riportate fibrosi e cirrosi; queste

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ultime possono anche non essere precedute da sintomi o da test di funzionalità epatica alterati nella popolazione affetta da psoriasi.
Sono stati riportati casi di morte dopo l'uso del metotrexato nel trattamento della psoriasi.
Nel trattamento della psoriasi, il metotrexato deve essere limitato alle sole forme gravi ricalcitranti non rispondenti alla terapia tradizionale e solo dopo diagnosi accertata con biopsia e/o consultazione dermatologica specialistica.
Per pazienti affetti da psoriasi in trattamento a lungo termine sono generalmente raccomandate biopsie epatiche periodiche. Anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica possono precedere la comparsa di fibrosi o cirrosi nella popolazione affetta da artrite reumatoide.
Il metotrexato ha causato la riattivazione dell'infezione da epatite B o il peggioramento dell'infezione da epatite C, in alcuni casi provocando la morte. Alcuni casi di riattivazione dell'epatite B si sono verificati dopo l'interruzione di metotrexato. Si deve effettuare una valutazione clinica e di laboratorio per valutare patologie epatiche preesistenti in pazienti con precedenti infezioni da epatite B e C. Sulla base di queste valutazioni, il trattamento con metotrexato potrebbe non essere indicato per alcuni pazienti.

Il tempo di emorragia, il tempo di coagulazione e la determinazione del gruppo sanguigno devono essere eseguiti prima di una trasfusione o di un intervento chirurgico.
Il metotrexato è legato parzialmente, dopo assorbimento, all'albumina sierica e la sua tossicità potrebbe essere aumentata in seguito allo spiazzamento indotto da certi farmaci, quali salicilati, sulfamidici, difenilidantoina ed agenti antibatterici vari, quali le tetracicline, il cloramfenicolo e l'acido para-amino-benzoico. Questi farmaci, specialmente i salicilati ed i sulfamidici, siano essi antibatterici, ipoglicemizzanti o diuretici, non devono essere somministrati in concomitanza con il metotrexato, finchè non venga stabilita l'importanza ed il significato di questi dati clinici. I preparati vitaminici contenenti acido folico od i suoi derivati possono alterare la risposta al metotrexato fino alla sua completa neutralizzazione.
L'eliminazione di metotrexato dal "terzo spazio" (p.es. versamento pleurico o ascite) avviene lentamente. Ciò determina un prolungamento dell'emivita plasmatica terminale ed una tossicità inattesa. In pazienti con un significativo accumulo di liquidi nel terzo spazio, è consigliabile aspirare il versamento prima del trattamento con metotrexato e monitorarne i livelli plasmatici.

Il metotrexato dovrà essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni, ulcera peptica, colite ulcerosa, debilitazione e nei pazienti molto giovani o molto anziani. Diarrea e stomatite ulcerativa richiedono l'interruzione del trattamento, altrimenti possono verificarsi enterite emorragica e morte a seguito di perforazione intestinale.

Se durante la terapia si manifesta una leucopenia grave, può verificarsi un'infezione batterica; in tal caso, si consiglia di sospendere l'uso del farmaco e di iniziare una terapia adeguata a base di antibiotici. Nelle gravi forme di depressione dell'attività del midollo osseo, sono necessarie trasfusioni di sangue o di piastrine.
Come altri farmaci citotossici, il metotrexato può indurre una "sindrome da lisi tumorale" in pazienti che presentano tumori a crescita rapida. Appropriate misure di supporto generale e farmacologico possono prevenire o alleviare questa complicanza.
Una soppressione dell'attività del midollo osseo inaspettatamente grave (talvolta fatale), anemia aplastica e tossicità gastrointestinali sono state riportate con la somministrazione concomitante di metotrexato (di solito ad alte dosi) e FANS.
La malattia polmonare indotta da metotrexato, comprese polmonite interstiziale acuta o cronica interstiziale (spesso associata ad aumento degli eosinofili nel sangue) ed effusione pleurica, può insorgere in qualsiasi momento durante la terapia; essa è stata riportata a bassi dosaggi. Non sempre è completamente reversibile e sono stati riportati esiti fatali. I pazienti con artrite reumatoide sono soggetti al rischio di sviluppare malattia polmonare da artrite reumatoide spesso associata a pneumopatia interstiziale. Sintomi polmonari (specialmente una tosse secca, non-produttiva, dispnea), possono richiedere l'interruzione del trattamento ed un attento esame.

È stato rilevato che il metotrexato può esplicare un'azione immunosoppressiva; questo effetto deve essere preso in considerazione nel valutare l'uso del farmaco quando la risposta immunologica in un paziente può essere importante o essenziale.

È necessario seguire i pazienti in trattamento con metotrexato molto attentamente. Il metotrexato può causare gravi tossicità. In ogni caso, quando il metotrexato viene usato in chemioterapia, il medico deve valutare la necessità e l'utilità del preparato rispetto al rischio di effetti tossici o di effetti collaterali. Gli effetti tossici possono essere correlati, per frequenza e gravità, alla dose o alla frequenza di somministrazione, ma è stata

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

osservata tossicità a tutti i dosaggi e può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento. La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile se la diagnosi è precoce. Quando si verificano tali reazioni occorre ridurre la dose o interrompere la somministrazione del farmaco ed intraprendere le cure appropriate (vedere paragrafo 4.9). Se necessario, tali cure possono comprendere l'uso del calcio folinato e/o l'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso. Se la terapia con metotrexato viene ripresa, ciò deve avvenire con molta cautela con una adeguata considerazione della ulteriore necessità del farmaco e con una aumentata attenzione al possibile ripresentarsi di tossicità.

Da tenere presente che nel corso di una terapia con metotrexato ad alte dosi è fondamentale assicurare una diuresi di almeno 2 litri nelle 24 ore e un pH urinario non inferiore a 6,5.

Il metotrexato può causare grave depressione dei tessuti ematopoietici e deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità midollare e precedente o concomitante radioterapia a campi allargati. Tutti i pazienti sottoposti a terapia con metotrexato devono essere accuratamente sorvegliati e si deve tenere presente che i seguenti sintomi rappresentano manifestazione della sua tossicità: ulcerazione ed emorragia gastrointestinale, compresa stomatite, depressione del midollo osseo, principalmente a carico degli elementi della serie bianca, e alopecia. Generalmente in ciascun individuo, la tossicità è in rapporto diretto con la dose.
In pazienti che ricevono metotrexato a basse dosi possono comparire linfomi maligni, che possono regredire dopo sospensione del trattamento con metotrexato, e pertanto possono non richiedere un trattamento citotossico. Sospendere prima metotrexato e se il linfoma non regredisce, istituire un trattamento appropriato.
Il metotrexato, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi.
Il metotrexato deve essere somministrato sotto la personale e stretta sorveglianza del medico, il quale non dovrebbe prescrivere al paziente, in unica volta, quantitativi superiori al dosaggio occorrente per 6-7 giorni di terapia. Ogni settimana deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo. È necessario sospendere la somministrazione o ridurre il dosaggio immediatamente dopo la comparsa dei primi segni di ulcerazione, di emorragia, di diarrea o di notevole depressione.
Il metotrexato, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali. Il metotrexato deve essere usato solo da medici che hanno un'esperienza nel campo degli antimetaboliti.
I pazienti devono essere informati dei potenziali rischi e benefici dell'uso di metotrexato (compresi gli iniziali sintomi e segni di tossicità), della necessità di consultare il medico rapidamente se occorre, e della necessità di un follow-up stretto, comprensivo di esami di laboratorio, per monitorare la tossicità. I rischi di effetti sulle capacità riproduttive devono essere discussi con i pazienti, sia di sesso femminile che maschile, che sono in trattamento con metotrexato.

Stati di carenza di folati possono aumentare la tossicità del metotrexato.

Tollerabilità

Apparato gastrointestinale
Se dovessero manifestarsi vomito, diarrea, stomatite con conseguente disidratazione, occorre istituire una terapia di supporto ed il metotrexato deve essere sospeso fino a risoluzione dei sintomi.

Sistema ematopoietico
Il metotrexato può sopprimere l'emopoiesi e causare anemia, anemia aplastica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/o trombocitopenia. Il metotrexato deve essere utilizzato con cautela, nei pazienti con deficit emopoietico preesistente (vedere paragrafo 4.5). Il nadir dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine circolanti è raggiunto in genere 5-13 giorni dopo la somministrazione di una dose e.v. in bolo (con recupero in 14-28 giorni). I leucociti e i neutrofili possono talvolta mostrare due riduzioni: la prima in 4-7 giorni e il secondo nadir dopo 12-21 giorni, con successivo recupero. È possibile che si manifestino postumi clinici quali febbre, infezioni ed emorragia da diverse sedi. Nel trattamento delle neoplasie la somministrazione di metotrexato deve proseguire solo se i benefici potenziali superano il rischio di una grave mielosoppressione. Nella psoriasi e nell'artrite reumatoide, metotrexato deve essere immediatamente interrotto in caso di un calo significativo nella conta delle cellule ematiche.

Sistema epatico
Il metotrexato causa epatiti acute ed epatotossicità cronica (fibrosi e cirrosi). La tossicità cronica è potenzialmente fatale e in genere si è manifestata dopo l'uso prolungato (generalmente 2 anni o più) e dopo una

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dose cumulativa complessiva di almeno 1,5 grammi. In studi condotti su pazienti con psoriasi, l'epatotossicità appare essere funzione della dose cumulativa totale e appare aumentata da alcolismo, obesità, diabete ed età avanzata. Transitorie anormalità dei parametri epatici vengono frequentemente osservate dopo la somministrazione di metotrexato e di solito non rappresentano un motivo per modificare il trattamento. Anormalità epatiche persistenti e/o riduzioni dell'albumina sierica possono indicare grave tossicità epatica.
In caso di psoriasi, prima della somministrazione, occorre eseguire ripetutamente i test di funzionalità e di danno epatico, compreso il dosaggio dell'albumina sierica ed il tempo di protrombina. I valori dei test di funzionalità epatica risultano spesso nella norma durante lo sviluppo di fibrosi o cirrosi.
Queste lesioni possono essere rilevate solo con la biopsia. Si raccomanda di effettuare la biopsia epatica:

1) prima di iniziare il trattamento o subito dopo l'inizio della terapia (2-4 mesi);
2) al raggiungimento di una dose totale cumulativa di 1,5 g;
3) dopo ogni dose addizionale da 1,0 a 1,5 g.

In caso di fibrosi moderata o di qualsiasi tipo di cirrosi interrompere il trattamento. Per una fibrosi lieve normalmente si suggerisce di ripetere la biopsia in 6 mesi. Modificazioni istologiche più lievi come steatosi epatica e infiammazione portale di basso grado sono relativamente comuni prima di iniziare la terapia. Nonostante questi lievi cambiamenti non rappresentino solitamente una ragione di sospensione o di non prescrizione del trattamento con metotrexato, il farmaco deve essere utilizzato con cautela.

Nell'artrite reumatoide, l'età del paziente al momento della prima somministrazione di metotrexato e la durata della terapia, sono state riportate come fattori di rischio di epatotossicità. Anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica possono precedere la comparsa di fibrosi o cirrosi nella popolazione affetta da artrite reumatoide. Nei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con metotrexato, i test di funzionalità epatica devono essere effettuati al basale e ad intervalli di 4-8 settimane.
Prima del trattamento deve essere effettuata una biopsia epatica in pazienti con anamnesi di eccessivo consumo di alcool; valori basali dei test di funzionalità epatica persistentemente anomali o epatite cronica di tipo B o C. Durante la terapia deve essere effettuata una biopsia epatica in caso di persistenti anomalie nei test di funzionalità epatica o nel caso in cui i livelli di albumina sierica scendano al di sotto dei valori normali (nell'ambito di un'artrite reumatoide ben controllata).
Se i risultati della biopsia epatica mostrano lievi cambiamenti (scala Roenigk I, II, IIIa), la terapia con metotrexato può essere continuata monitorando il paziente in accordo alle raccomandazioni sopra riportate. La terapia con metotrexato deve essere sospesa in tutti quei pazienti che mostrano anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica e rifiutano di sottoporsi ad una biopsia epatica, e in tutti quei pazienti nei quali la biopsia epatica mostra delle modifiche da moderate a gravi (scala Roenigk IIIb o IV).

Stati immunologici
Il metotrexato deve essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni attive ed è generalmente controindicato in pazienti con sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da esami di laboratorio.

Immunizzazione
Durante la terapia con metotrexato le vaccinazioni possono essere meno immunogeniche. L'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è generalmente raccomandata. Sono stati descritti casi di infezione vaccinica disseminata dopo immunizzazione con virus del vaiolo in pazienti in trattamento con metotrexato.

Infezioni
Si può verificare polmonite, (che in alcuni casi può portare ad insufficienza respiratoria). Con il trattamento con metotrexato possono verificarsi infezioni opportunistiche potenzialmente fatali, specialmente le polmoniti da *Pneumocystis carinii.* Quando un paziente presenta sintomi polmonari la possibilità di una polmonite da *Penumocystis carinii* deve essere sempre presa in considerazione.

Sistema nervoso
Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia dopo somministrazione endovenosa di metotrexato in pazienti sottoposti a irradiazione craniospinale. Grave neurotossicità, manifestatasi frequentemente sotto forma di crisi epilettiche focali o generalizzate, è stata riportata con una frequenza inaspettatamente aumentata in pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta, trattati con dosaggi intermedi di metotrexato somministrato per via endovenosa (1 g/m^2). In pazienti sintomatici si è comunemente osservato leucoencefalopatia e/o calcificazioni di tipo microangiopatico in studi che utilizzavano metodiche di diagnostica per immagini. Leucoencefalopatia cronica è stata anche riportata in pazienti che hanno ricevuto ripetutamente alte dosi di Metotrexato con "rescue" (salvataggio) con calcio folinato, anche senza irradiazione del cranio. Vi sono stati anche casi di leucoencefalopatia in pazienti che ricevevano metotrexato per via orale. La sospensione di metotrexato non

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sempre porta a completa guarigione.
Una sindrome neurologica acuta transitoria è stata osservata in pazienti trattati con regimi ad alto dosaggio. Le manifestazioni di questa sindrome neurologica possono includere anomalie comportamentali, segni sensitivomotori focali, compresa cecità transitoria, e riflessi anomali. La causa esatta è sconosciuta.
Dopo l'uso intratecale di metotrexato, la tossicità che può determinarsi a livello del sistema nervoso centrale, può essere classificata come segue: aracnoidite acuta di tipo chimico manifestantesi con sintomi quali ad es. cefalea, dolore dorsale, rigidità nucale e febbre; mielopatia subacuta caratterizzata ad es. da paraparesi/paraplegia associata con coinvolgimento di una o più radici dei nervi spinali; leucoencefalopatia cronica che si manifesta ad es. con confusione, irritabilità, sonnolenza, atassia, spasticità, demenza, crisi epilettiche e coma. Questa tossicità a livello del sistema nervoso centrale può essere progressiva e anche fatale.
È provato che l'irradiazione craniale combinata con la somministrazione intratecale di metotrexato aumenta l'incidenza di leucoencefalopatia. I segni di neurotossicità (irritazione meningea, paresi permanente o transitoria, encefalopatia) devono essere monitorizzati a seguito della somministrazione intratecale di metotrexato.
La somministrazione intratecale ed endovenosa di metotrexato può causare encefalite acuta ed encefalopatia acuta con esito fatale.
I pazienti che ricevono metotrexato intratecale devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio.
Ci sono state segnalazioni di pazienti con linfoma periventricolare del sistema nervoso centrale che hanno sviluppato erniazione cerebrale con la somministrazione di metotrexato intratecale.
Casi di gravi reazioni avverse neurologiche, che andavano dalla cefalea alla paralisi, coma ed episodi di tipo ictus sono stati riportati principalmente in giovani ed adolescenti ai quali è stato somministrato Metotrexato in combinazione con citarabina.

Apparato respiratorio
Segni e sintomi polmonari, ad esempio tosse secca non produttiva, febbre, tosse, dolore toracico, dispnea, ipossiemia, e un infiltrato alla radiografia del torace, o una polmonite aspecifica che si manifestino in corso di trattamento con metotrexato possono indicare lesioni potenzialmente dannose e richiedere l'interruzione del trattamento e un attento controllo. Lesioni polmonari possono verificarsi a qualsiasi dosaggio. E' necessario escludere un'infezione (compresa la polmonite).
Test di funzionalità polmonare possono essere utili nel caso in cui si sospetti una patologia polmonare specialmente se sono disponibili dati basali.

Apparato urinario
Il metotrexato può causare danno renale che può portare ad insufficienza renale acuta. Si raccomanda di porre estrema attenzione alla funzione renale compresa una adeguata idratazione, alcalinizzazione delle urine, il dosaggio della metotressatemia e la valutazione della funzionalità renale.

Se possibile l'uso concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) e metotrexato ad alte dosi deve essere evitato e occorre prestare cautela nei pazienti con alterazione della funzionalità renale.

Cute
Reazioni cutanee gravi, occasionalmente fatali, come la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme, sono state riportate a seguito di dosi singole o multiple di metotrexato.
Le reazioni si sono verificate entro un periodo di giorni dalla somministrazione di metotrexato per via orale, intramuscolare, endovenosa o intratecale. È stata riportata guarigione con l'interruzione del trattamento.
Le lesioni da psoriasi possono essere aggravate da una concomitante esposizione alle radiazioni ultraviolette

Esami di laboratorio
Generali
I pazienti in terapia con metotrexato devono essere attentamente monitorati al fine di individuare tempestivamente eventuali effetti tossici.
Per una corretta valutazione clinica dei pazienti da sottoporre o sottoposti a terapia con metotrexato devono essere eseguiti i seguenti test di laboratorio: esame emocromocitometrico completo con conteggio piastrinico, ematocrito, analisi delle urine, test di funzionalità renale e test di funzionalità epatica, test per l'infezione da epatite B e da epatite C.
Deve essere eseguita, inoltre, una radiografia del torace. Scopo di questi accertamenti è di stabilire la presenza di eventuali disfunzioni ed è necessario effettuarli prima, durante ed alla fine della terapia. Un monitoraggio più

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

frequente può essere inoltre indicato all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene modificato, o nei periodi di aumentato rischio di livelli elevati di metotrexato nel sangue (p. es. disidratazione). L'esame emocromocitometrico completo dovrebbe essere eseguito ogni giorno per il primo mese di terapia e successivamente 3 volte alla settimana. Potrebbe essere utile o importante eseguire la biopsia del fegato o una biopsia del midollo osseo, in corso di terapia a lungo termine o a dosi elevate.

Test di funzionalità polmonare
Test di funzionalità polmonare possono essere utili nel caso in cui si sospetti una patologia polmonare specialmente se sono disponibili dati basali.

Livelli sierici di metotrexato
La monitorizzazione dei livelli sierici di metotrexato può significativamente ridurre la sua tossicità e mortalità. I pazienti soggetti alle seguenti condizioni sono predisposti a sviluppare alti o prolungati livelli di metotrexato e beneficiano del monitoraggio periodico dei livelli: versamento pleurico, ascite, occlusione del tratto gastrointestinale, precedente terapia con il cisplatino, disidratazione, aciduria, funzione renale compromessa.
Alcuni pazienti possono avere una prolungata clearance del metotrexato in assenza di queste caratteristiche. E' importante che i pazienti vengano identificati entro 48 ore poiché la tossicità del metotrexato può non essere reversibile se il rescue con il calcio folinato è ritardato per più di 42-48 ore.
Il metodo di monitoraggio delle concentrazioni di metotrexato varia da centro a centro.
Il monitoraggio delle concentrazioni di metotrexato deve comprendere la determinazione dei livelli di metotrexato a 24, 48 o 72 ore, e la valutazione del tasso di riduzione nelle concentrazioni di metotrexato (oppure determinare per quanto tempo continuare il rescue con il calcio folinato).

Prestare molta attenzione ai pazienti trattati con alti dosaggi di metotrexato e in terapia concomitante con gli inibitori della pompa protonica (PPI). Segnalazioni di eventi avversi in aggiunta a studi pubblicati di farmacocinetica sulla popolazione suggeriscono che l'impiego concomitante di alcuni PPI, come l'omeprazolo, esomeprazolo e pantoprazolo, con metotrexato (soprattutto ad alte dosi), eleva e prolunga i livelli sierici di metotrexato e/o del suo metabolita idrossimetotrexato, con possibile rischio di tossicità da metotrexato. In due di questi casi, è stato segnalato un ritardo dell'eliminazione del metotrexato quando il metotrexato ad alte dosi veniva somministrato insieme ai PPI, tuttavia non veniva segnalato quando il metotrexato veniva somministrato insieme alla ranitidina. Comunque, non sono stati condotti formali studi di interazione tra metotrexato e ranitidina

Uso nei pazienti anziani
Sono state riportate tossicità fatali dovute ad erronea assunzione giornaliera anziché settimanale soprattutto nei pazienti anziani. Deve essere sottolineato ai pazienti che la dose consigliata deve essere assunta settimanalmente per l'artrite reumatoide e la psoriasi (vedere paragrafo 4.2).

A causa della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati nei pazienti anziani, devono essere considerate dosi ridotte e questi pazienti devono essere strettamente monitorizzati per i individuare i più precoci segni di tossicità.

Uso nei pazienti pediatrici
La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici è stata stabilita solo per la chemioterapia antitumorale.
Sono state riportate tossicità fatali dovute a errori nel calcolo della dose endovenosa e della dose intratecale.
Si è verificato sovradosaggio dovuto a errori nel calcolo della dose endovenosa e intratecale (in particolare nei giovani). Deve essere prestata particolare attenzione al calcolo della dose (vedere paragrafo 4.2).
Tra i pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta trattati con metotrexato (1 g/m^2) per via endovenosa è stata segnalata neurotossicità grave, spesso manifestatasi sotto forma di convulsioni generalizzate o focali. Il medicinale deve essere usato con molta attenzione nei pazienti pediatrici.
Nei pazienti di età superiore ai 3 anni, la dose di metotrexato per via intratecale è costante a prescindere dall'età o dalla superficie corporea e non deve mai superare i 12 mg. I pazienti fino ai 3 anni di età devono essere trattati secondo i più recenti protocolli di chemioterapia di combinazione. Il trattamento deve essere ripetuto a intervalli di sette giorni fino a che il conteggio cellulare del liquido cerebrospinale ritorni alla normalità. Le successive somministrazioni saranno effettuate secondo le indicazioni del piano di cura adottato.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Metotrexato Pfizer 5 mg/2 ml contiene meno di 1 mmol (7,19 mg) di sodio per flacone è cioè essenzialmente 'senza sodio'.
Metotrexato Pfizer 50 mg/2 ml contiene meno di 1 mmol (9,22 mg) di sodio per flacone è cioè essenzialmente 'senza sodio'.
Metotrexato Pfizer 100 mg/4 ml contiene meno di 1 mmol (18,45 mg) di sodio per flacone è cioè essenzialmente 'senza sodio'.
Metotrexato Pfizer 500 mg/20 ml contiene 92,24 mg circa di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione da parte dei pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.
Metotrexato Pfizer 1 g/10 ml contiene 101,2 mg circa di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione da parte dei pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma latex. Può causare gravi reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La neomicina somministrata per via orale provoca fenomeni di malassorbimento di molte sostanze, compreso metotrexato. Gli aminoglicosidi, con lo stesso meccanismo della neomicina, possono determinare un ridotto assorbimento intestinale di metotrexato
I salicilici, alcuni sulfamidici, l'acido para-amino-benzoico (PABA), il fenilbutazone, la difenilidantoina, le tetracicline ed il cloramfenicolo possono spiazzare il metotrexato dal legame con le proteine plasmatiche.
Il metotrexato si lega parzialmente all'albumina sierica e la tossicità può essere aumentata dallo spiazzamento causato da altri farmaci con legame forte alle proteine plasmatiche, come i salicilati, il fenilbutazone, la fenitoina e le sulfonamidi, e alcuni antibiotici quali le penicilline, la tetraciclina, la pristinamicina, il probenecid e il cloramfenicolo.
Dal momento che il metotrexato è eliminato immodificato per escrezione renale dopo filtrazione glomerulare, secrezione tubulare attiva, nonchè riassorbimento tubulare passivo, qualsiasi farmaco nefrotossico può ridurre l'escrezione renale del metotrexato. Pertanto, in corso di trattamento con metotrexato è buona norma non somministrare tali farmaci. Il trasporto tubulare renale di metotrexato viene ridotto dal probenecid, l'uso del metotrexato con questo farmaco dovrebbe essere attentamente monitorizzato. Il fenilbutazone in associazione al metotrexato ha causato in qualche caso tossicità con febbre e ulcerazioni cutanee, depressione midollare e morte in setticemia. Il meccanismo di tale azione è triplice: spiazzamento del metotrexato dal legame alle plasmaproteine, inibizione della secrezione tubulare renale e depressione midollare. Inoltre, il fenilbutazone sembra causare anche danno renale che può portare ad un accumulo del metotrexato.
I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non devono essere somministrati prima o in associazione con i regimi ad alte dosi di metotrexato. È stato riportato, che la somministrazione concomitante di FANS con la terapia ad alte dosi di metotrexato aumenta e prolunga nel tempo i livelli sierici di Metotrexato causando casi di morte dovuti a grave tossicità ematologica e gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

È stato riportato che FANS e salicilati riducono la secrezione tubulare del metotrexato in un modello animale e possono potenziarne la tossicità incrementando la metotressatemia. Pertanto prudenza deve essere usata nel caso di somministrazione concomitante di FANS o salicilati con dosi più basse di metotrexato (vedere paragrafo 4.4).
Durante il trattamento dell'artrite reumatoide con metotrexato l'assunzione di aspirina, FANS e/o steroidi a basso dosaggio potrebbe essere continuata.
La possibilità di un'aumentata tossicità con l'uso concomitante di FANS, compresi i salicilati non è stata pienamente esplorata. Gli steroidi possono essere ridotti gradualmente in pazienti che rispondono al metotrexato. L'uso combinato di metotrexato con oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina o agenti citotossici non è stato studiato e potrebbe aumentare l'incidenza degli effetti indesiderati. Nonostante le potenziali interazioni, studi sul metotrexato in pazienti con artrite reumatoide hanno di solito incluso l'uso contemporaneo di regimi a dosaggio costante di FANS, senza difficoltà. Tuttavia, i dosaggi di metotrexato usati per l'artrite reumatoide sono in qualche modo inferiori a quelli usati per la psoriasi e dosaggi maggiori possono portare ad inaspettata tossicità.
Il metotrexato in associazione a leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia.
Quando metotrexato ad alte dosi viene somministrato in combinazione con agenti chemioterapici potenzialmente nefrotossici (es. cisplatino), è possibile osservare un aumento della nefrotossicità. La clearance del metotrexato è diminuita dal cisplatino.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici gastrointestinali (non assorbibili) ad ampio spettro possono diminuire l'assorbimento intestinale di metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica inibendo la flora intestinale e sopprimendo il metabolismo del farmaco da parte dei batteri.
Le penicilline e le sulfonamidi possono ridurre la clearance renale del metotrexato; sono state osservate, sia a dosaggi bassi che a dosaggi elevati, concentrazioni seriche aumentate di metotrexato con concomitante tossicità ematologica e gastrointestinale. Pertanto, l'uso di metotrexato con le penicilline deve essere attentamente monitorato.
Il potenziale aumento di epatotossicità legato alla somministrazione contemporanea del metotrexato con altri agenti epatotossici non è stato valutato. In tali casi, tuttavia, è stata riportata epatotossicità. Pertanto pazienti in trattamento con metotrexato che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici (p. es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina) devono essere monitorizzati accuratamente per un possibile aumentato rischio di epatotossicità.
E' stato riportato un incremento del rischio di epatite in seguito all'uso di metotrexato ed il metabolita dell'acitretina, l'etretinato. E' quindi da evitare l'uso concomitante di metotrexato, e acitretina.
È stato riportato che Trimetoprim/sulfametossazolo, in rari casi, ha determinato un incremento della soppressione midollare in pazienti trattati con metotrexato, probabilmente per una diminuita secrezione tubulare e/o un effetto antifolico additivo.
L'uso concomitante dell'antiprotozoario pirimetamina può aumentare gli effetti tossici di metotrexato a causa di un effetto antifolico cumulativo.
Il metotrexato aumenta i livelli plasmatici delle mercaptopurine. La combinazione di metotrexato e mercaptopurine può pertanto richiedere un aggiustamento del dosaggio.
Preparazioni di vitamine che contengono acido folico o derivati possono ridurre la risposta al metotrexato somministrato per via sistemica, tuttavia, gli stati carenziali di folati possono aumentare la tossicità del metotrexato. Alte dosi di leucovorin possono ridurre l'efficacia del metotrexato somministrato per via intratecale.
Il metotrexato, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi.

Il metotrexato, somministrato per via intratecale contemporaneamente alla citarabina per via endovenosa può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse neurologiche comprendenti cefalea, paralisi, coma ed episodi di tipo ictus (vedere paragrafo 4.4).

Eritrociti concentrati (Packed Red Blood Cells)
Occorre prestare attenzione ogniqualvolta vengano somministrati in concomitanza eritrociti concentrati e metotrexato. I pazienti sottoposti a infusione di metotrexato della durata di 24 ore e successive trasfusioni hanno manifestato un aumento della tossicità, probabilmente derivante da concentrazioni elevate e prolungate di metotrexato nel siero.

Terapia con psoralene e radiazioni UVA (PUVA)
In alcuni pazienti affetti da psoriasi o micosi fungoide (linfoma cutaneo a cellule T) sottoposti a trattamento di associazione con metotrexato più terapia PUVA (xantotossina e radiazioni ultraviolette) è stato segnalato tumore cutaneo.

Inibitori della pompa protonica
La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) e metotrexato può ridurre la clearance di metotrexato determinando livelli plasmatici elevati di metotrexato con segni e sintomi clinici di tossicità da metotrexato. Se possibile l'uso concomitante di IPP e metotrexato ad alte dosi deve essere evitato e occorre prestare cautela nei pazienti con alterazione della funzionalità renale.

Anestesia con ossido di diazoto
L'ossido di diazoto usato come anestetico potenzia l'effetto di metotrexato sul metabolismo dei folati, determinando stomatite e mielosoppressione grave e imprevedibile. Questo effetto può essere ridotto mediante l'utilizzo di acido folico come "rescue" (terapia di salvataggio). Il metotrexato può diminuire la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorati quando questa viene somministrata in concomitanza con il metotrexato.

Diuretici
Con la somministrazione concomitante di triamterene e metotrexato sono state segnalate mielosoppressione e diminuzione dei livelli di folati.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Amiodarone
La somministrazione di amiodarone a pazienti in trattamento con metotrexato per la psoriasi ha indotto lesioni ulcerative cutanee.

L-asparaginasi
E' stato segnalato che la somministrazione di L-asparaginasi antagonizza l'effetto di metotrexato.

Ciprofloxacina
Il trasporto nei tubuli renali è diminuito dalla ciprofloxacina; l'uso di metotrexato con questo farmaco deve essere attentamente monitorato.

Evitare l'uso concomitante di altri farmaci ad attività nefrotossica, mielotossica, e l'assunzione di bevande alcoliche.

4.6 Fetilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
È stato segnalato che nell'essere umano metotrexato causa compromissione della fertilità, oligospermia e disfunzioni mestruali, durante e per un breve periodo dopo l'interruzione della terapia.

Gravidanza
I rischi degli effetti sulla riproduzione devono essere discussi con i pazienti di ambo i sessi in trattamento con metotrexato.
Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Allattamento
Il metotrexto viene ritrovato nel latte umano materno. Il metotrexato è controindicato nelle donne che allattano a causa della sua potenzialità nel produrre reazioni avverse gravi nel lattante.
Il più alto rapporto tra le concentrazioni di metotrexato nel latte materno e nel plasma è stato 0,08:1.
Qualora si renda necessario somministrare il farmaco durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcuni effetti menzionati nella sezione 4.8, come capogiri e affaticamento possono influire sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per informazioni sulle reazioni avverse associate a metotrexato, consultare i paragrafi pertinenti.
Gli effetti indesiderati più comuni includono: stomatite ulcerativa, leucopenia, nausea e disturbi addominali. Altri effetti indesiderati frequentemente riferiti sono: sensazioni di malessere e di eccessivo affaticamento, brividi di freddo e febbre, capogiri, minor resistenza alle infezioni. I primissimi segni di tossicità sono in genere rappresentati da ulcerazioni della mucosa orale.

Gravità ed incidenza degli effetti collaterali acuti sono generalmente connessi al dosaggio ed alla frequenza della somministrazione.

Di seguito sono elencate altre possibili reazioni avverse, che sono state segnalate con metotrexato per sistemi e organi e per frequenza. Nel contesto oncologico, i trattamenti concomitanti e le malattie pre-esistenti rendono difficoltosa l'attribuzione specifica di una reazione a metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per specifici riferimenti a eventi a lungo termine e importanti da un punto di vista medico, tra cui quelli successivi a trattamento a lungo termine o ad alte dosi cumulative (es. tossicità epatica).

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, <1/100), rara (≥ 1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Infezioni e infestazioni*					Sepsi; infezioni opportunistiche (in alcuni casi fatali); nocardiosi; istoplasmosi; criptococcosi; lex, infezioni causate da Citomegaloviru; riattivazione dell'infezione da epatite B; peggioramento dell'infezione da epatite C	
Tumori benigni; maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Singoli casi di linfoma che in diverse occasioni si sono attenuati con l'interruzione del trattamento con metotressato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire che la terapia con metotressato aumenta l'incidenza di linfomi.		Sindrome da lisi tumorale*	
Patologie del sistema emolinfopoietico *		Leucocitopenia; trombocitopenia; anemia.	Insufficienza midollare; Pancitopenia; agranulocitosi; disturbi emopoietici.	Anemia megaloblastica.	Gravi cicli di mielodepressione; anemia aplastica. Linfoadenopatia; disturbi linfoproliferativi (parzialmente reversibili); eosinofilia e neutropenia.	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattoidi.		Immunosoppressione; ipogammaglobulinemia.	Reazioni anafilattiche.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Diabete.		Anoressia.
Disturbi psichiatrici				Alterazioni dell'umore; disfunzione cognitive transitoria.	Insonnia.	Strane sensazioni alla testa.
Patologie del sistema		Cefalea; affaticamento;	Vertigini; confusione;	Grave alterazione	Dolore; astenia muscolare o	Aumento della

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
nervoso*		sonnolenza; emiparesi	depressione; convulsioni; leucoencefalopatia/encefalopatia.	della vista; alterazioni dell'umore paresi; disartria; afasia.	parestesia delle estremità; alterazioni nel gusto (gusto metallico); meningismo (paralisi; vomito); meningite asettica acuta; disturbi dei nervi cranici.	pressione del liquido cefalorachidiano; neurotossicità; aracnoidite; paraplegia; torpore; atassia; demenza; capogiri; dopo somministrazione intratecale sono state riscontrate convulsioni; paresi; sindrome di Guillan-Barrè e aumentata pressione del liquido cerebrospinale.
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi; annebbiamento della vista; gravi alterazioni della vista.	Congiuntivite; retinopatia; cecità/Perdita della vista temporanea;	Irritazione oculare.
Patologie dell'orecchio e del labirinto						Tinnito.
Patologie cardiache				Pericardite; versamento pericardico; tamponamento pericardico.		
Patologie vascolari				Ipotensione; eventi tromboembolici (compresi trombosi arteriosa e cerebrale; tromboflebite; trombosi venosa profonda; trombosi venosa retinica; embolia polmonare).	Vasculite.	Emorragia a varia localizzazione.
Patologie respiratorie;		Polmonite interstiziale	Fibrosi polmonare.	Faringite; apnea; asma	Polmonite da Pneumocystis	

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
toraciche e mediastiniche		(acuta e cronica; spesso associata ad aumento degli eosinofili nel sangue; compresi decessi); complicanze polmonari dovute a alveolite/polmonite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata del trattamento con metotressato); sintomi tipici possono essere: malessere generale; tosse secca e irritativa; affanno sfociante in dispnea a riposo; dolore al torace; febbre. Se si sospettano tali complicanze; il trattamento con Metotrexato deve essere interrotto immediatamente ed è necessario escludere eventuali infezioni (inclusa polmonite).		bronchiale.	carinii; affanno; pneumopatia ostruttiva cronica; pneumopatia interstiziale cronica;. alveolite; dispnea; dolore toracico; ipossia; tosse; sindrome consistente in dolore e ispessimento pleurico in seguito ad alte dosi di Metotrexato; edema polmonare acuto dopo somministrazione orale e intratecale; sono state osservate anche infezioni tra cui polmonite, versamento pleurico.	
Patologie gastrointestinali *	Perdita di appetito; nausea; vomito; dolore addominale; infiammazioni e ulcerazioni delle mucose della cavità orale e della gola (specialmente nelle prime 24-	Diarrea (specialmente nelle prime 24-48 ore successive alla somministrazione di metotressato); pancreatite	Ulcere e sanguinamento gastrointestinali.	Enterite; melena. gengivite; malassorbimento.	Ematemesi; megacolon tossico; perforazione intestinale; peritonite non infettiva; glossite.	

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
	48 ore successive alla somministrazione di metotressato); stomatite; dispepsia.					
Patologie epatobiliari	Incremento degli enzimi epatici (ALAT; ASAT; fosfatasi alcalina e bilirubina).		Sviluppo di steatosi epatica; fibrosi e cirrosi epatica (si manifesta di frequente a prescindere da valori normali e regolarmente monitorati; degli enzimi epatici); metabolismo diabetico; riduzione dell'albumina sierica.	Epatiti acute ed epatotossicità.	Riattivazione di epatite cronica; degenerazione epatica acuta. Inoltre sono state osservate epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (si vedano anche le note relative alla biopsia epatica nel paragrafo 4.4); atrofia acuta del fagato; necrosi; degenerazione grassa; fibrosi periportale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema; eritema; prurito.	Orticaria; fotosensibilità; maggiore pigmentazione della cute; perdita di capelli; aumento dei noduli reumatoidi; herpes zoster; lesioni dolorose della placca psoriasica; reazioni tossiche gravi: vasculite; eruzione erpetica della cute; sindrome di Stevens-Johnson; necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).	Aumento delle alterazioni nella pigmentazione delle unghie; acne; petecchie; ecchimosi; eritema multiforme; eruzioni cutanee eritematose; eruzione dolorosa della placche psoriasiche; ulcerazione cutanea; disturbo della pigmentazione.	Foruncolosi; teleangectasia; Inoltre sono state segnalate nocardiosi; micosi da histoplasma e cryptococcus e herpes simplex disseminata; vasculite allergica; paronichia acuta; idrosadenite.	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici; dermatite; aggravamento delle lesioni da psoriasi a seguito dell'esposizione concomitante alle radiazioni ultraviolette; nei pazienti affetti da psoriasi è stata riportata ulcerazione della pelle. Il fenomeno del recall è stato riportato sulla pelle danneggiata sia dal sole che dalle radiazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia; mialgia; osteoporosi.	Frattura da stress.		Osteonecrosi
Patologie renali e urinarie		Nefropatia	Infiammazione e ulcerazione della vescica urinaria (anche associata a ematuria); disuria.	Insufficienza renale; oliguria; anuria; iperazotemia.	Proteinuria.	
Condizioni di gravidanza; puerperio e perinatali		Anomali fetali.		Aborto.		Morte fetale.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infiammazione e ulcerazione della vagina		Alterazioni nell'ovogenesi o spermatogenesi; Perdita di libido; impotenza; oligospermia; ciclo mestruale irregolare; perdite vaginali; infertilità.	Disfunzione urogenitale; vaginiti; sterilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni allergiche gravi sfocianti in shock anafilattico.	Noduli.	Febbre; compromissione del processo di guarigione delle ferite; morte improvvisa.	Brividi; malessere spossatezza.

*esclusivamente per via parenterale

Sono state riferite altre reazioni connesse o attribuite all'uso del Metotrexato: alterazioni metaboliche, atipie citologiche a carico delle cellule di vari tessuti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza di postmarketing, si sono verificati casi di sovradosaggio di metotrexato generalmente con somministrazioni orali e intratecali, anche se sono stati riportati casi di sovradosaggio con la somministrazione endovenosa e intramuscolare.
Sono stati segnalati casi di sovradosaggio, talvolta fatali, a causa di errata assunzione giornaliera invece che di assunzione settimanale. In questi casi, i sintomi che sono stati comunemente riportati sono reazioni ematologiche e gastrointestinali.
I sintomi di un sovradosaggio di metotrexato per via intratecale sono generalmente neurologici compresi cefalea, nausea e vomito, convulsioni o crisi epilettiche ed encefalopatia acuta tossica. In alcuni casi non sono stati riportati sintomi. Sono stati riportati casi di morte a seguito di sovradosaggi somministrati per via

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

intratecale. In questi casi sono stati riportati anche erniazione cerebellare associata ad aumento della pressione endocranica ed encefalopatia acuta tossica.
Esistono in letteratura casi di sovradosaggio in cui è stato impiegato un trattamento per via endovenosa e intratecale di carbossipeptidasi G2 per accelerare la clearance del metotrexato.
Sospendere o ridurre il dosaggio al primo segno di ulcerazione o sanguinamento, diarrea o depressione marcata del sistema emopoietico.
Il calcio folinato è indicato per ridurre la tossicità e contrastare gli effetti di un sovradosaggio di metotrexato somministrato inavvertitamente. La somministrazione di calcio folinato deve essere iniziata il più rapidamente possibile. Con l'aumentare dell'intervallo tra la somministrazione di metotrexato e l'inizio del trattamento con calcio folinato, l'attività di quest'ultimo nel contrastare la tossicità decresce.
Il calcio folinato, antidoto specifico di metotrexato, consente di neutralizzare gli effetti tossici esercitati dall'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. Nel suo ruolo di antidoto, il calcio folinato viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto clinico da ottenere. Nei casi di sovradosaggio accidentale, per ottenere un effetto competitivo si consiglia il calcio folinato per infusione endovenosa (fino a 100 mg entro 12 ore); per ottenere un effetto biochimico metabolico si consiglia il calcio folinato per via intramuscolare (10-12 mg ogni 6 ore per 4 dosi) o per via orale (15 mg ogni 6 ore per 4 dosi).
Nel caso di somministrazione accidentale, il calcio folinato deve essere somministrato in dosi pari o superiori a quelle di metotrexato entro la prima ora; la somministrazione di calcio folinato in tempi successivi risulta meno efficace. Il monitoraggio della concentrazione sierica di metotrexato è essenziale per determinare la dose ottimale e la durata del trattamento con il calcio folinato.
In caso di massiccio sovradosaggio, potrebbero essere necessarie l'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine per prevenire la precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti a livello dei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dimostrato di poter migliorare l'eliminazione del metotrexato. Tuttavia, una clearance efficace del metotrexato è stata riportata con l'uso dell'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.
Il sovradosaggio intratecale accidentale può richiedere un supporto sistemico intensivo, alti dosaggi di calcio folinato, diuresi alcalina e un drenaggio rapido del liquor cerebrospinale, e perfusione ventricolo-lombare.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastico
Codice ATC: L01BA01
Il Metotrexato è un'antimetabolita che agisce principalmente inibendo competitivamente la diidrofolicoreduttasi.
Durante il processo di sintesi del DNA e la moltiplicazione cellulare, questo enzima deve trasformare l'acido folico in acido tetraidrofolico e l'inibizione esercitata dal metotrexato interferisce con la riproduzione delle cellule dei tessuti. I tessuti che proliferano attivamente, quali ad esempio le cellule maligne, sono generalmente più sensibili all'effetto esercitato dal metotrexato che inibisce anche la sintesi degli anticorpi.
Il metotrexato presenta anche un'attività immunosoppressiva, in parte forse quale risultato dell'inibizione della moltiplicazione linfocitaria. Il meccanismo di azione del metotrexato nel trattamento dell'artrite reumatoide non è noto, anche se sono stati proposti meccanismi immunosoppressivi e/o effetti anti-infiammatori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In dosi di 0,1mg/kg, il metotrexato viene totalmente assorbito dal tratto GI mentre dosi orali più massicce possono essere assorbite in modo incompleto. Dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono tra 30 minuti e 2 ore, mentre dopo somministrazione orale si raggiungono tra 1 e 4 ore. Concentrazioni plasmatiche equivalenti a quelle ottenute per via endovenosa si ottengono con la via endoarteriosa. In seguito a somministrazione orale le concentrazioni sono leggermente inferiori a quelle raggiunte per via endovenosa.
Il metotrexato viene trasportato attivamente attraverso le membrane cellulari. Il farmaco viene distribuito rapidamente nei tessuti del corpo, con massime concentrazioni a livello dei reni, cistifellea, milza, fegato e cute. Il metotrexato viene trattenuto dai reni per diverse settimane e dal fegato per mesi. Dosi giornaliere ripetute possono condurre ad alte concentrazioni nel plasma e all'accumulo di metotrexato nei tessuti. Il

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metotrexato supera la barriera placentare e si distribuisce nel latte materno. Il 50% circa del farmaco è legato alle proteine plasmatiche.
In uno studio, il metotrexato, dopo somministrazione endovenosa ha dimostrato un'emivita di 2-4 ore, stessa emivita si ha dopo somministrazione per os di una dose pari a 0,06mg/kg o superiore, ma l'emivita sale a 8-10 ore se la dose orale è pari a 0,037mg/kg. Il metotrexato non sembra essere significativamente metabolizzato. Esso viene escreto principalmente dai reni attraverso la filtrazione glomerulare e il trasporto attivo. Piccole quantità del farmaco vengono eliminate con le feci, probabilmente attraverso la bile. Il metotrexato presenta una cinetica di eliminazione bifasica. L'escrezione del metotrexato non è uniforme e l'accumulo avviene più rapidamente in pazienti affetti da disfunzione renale. Inoltre, la somministrazione contemporanea di altri acidi organici deboli, quali i salicilati, può inibire l'eliminazione del metotrexato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il prodotto, come la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato di possedere proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metotrexato Pfizer 5mg/2ml Soluzione Iniettabile, Metotrexato Pfizer 50mg/2ml Soluzione Iniettabile, Metotrexato Pfizer 100mg/4ml Soluzione Iniettabile, Metotrexato Pfizer 500mg/20ml Soluzione Iniettabile:
Sodio cloruro - Sodio idrossido - Acqua per preparazioni iniettabili

Metotrexato Pfizer 1g/10ml Soluzione Iniettabile:
Sodio idrossido - Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Si ha una immediata precipitazione o opalescenza se si associa il Metotrexato con alcune concentrazioni di Droperidolo, Eparina sodica, Metoclopramide HCl, Ranitidina HCl in siringa.

6.3 Periodo di Validità

Metotrexato Pfizer 5mg/2ml Soluzione Iniettabile: 18 mesi

Metotrexato Pfizer 50mg/2ml Soluzione Iniettabile, Metotrexato Pfizer 100mg/4ml Soluzione Iniettabile, Metotrexato Pfizer 500mg/20ml Soluzione Iniettabile: 2 anni.

Metotrexato Pfizer 1g/10ml Soluzione Iniettabile: 30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 25°C al riparo dalla luce. Non congelare.
Il Metotrexato Pfizer Soluzione Iniettabile è stabile per 24 ore a 2-8°C se diluito con le seguenti soluzioni: Soluzione fisiologica iniettabile, Glucosio preparazione iniettabile, Sodio cloruro e glucosio preparazione iniettabile.
ATTENZIONE: Il prodotto non contiene conservanti. Dopo l'uso va gettato anche se utilizzato solo parzialmente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (Onco-Tain) di vetro chiaro tipo I costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flaconcino, con chiusura in materiale elastomero, sigillo di alluminio con cappuccio di plastica “flip-off”.
Scatola contenente 5 flaconcini (Onco-Tain) da 5mg/ 2ml
Scatola contenente 5 flaconcini (Onco-Tain) da 50mg/ 2ml
Scatola contenente 5 flaconcini (Onco-Tain) da 100mg/ 4ml
Scatola contenente 1 flacone (Onco-Tain) da 500mg/20ml

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Scatola contenente 1 flacone (Onco-Tain) da1g/ 10ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il metotressato deve essere preparato per la somministrazione soltanto da professionisti che siano stati addestrati al suo uso. Il personale che esegue tali operazioni deve essere adeguatamente protetto da vestiti, guanti e schermo per gli occhi. Si consiglia al personale in stato interessante di non manipolare agenti chemioterapici. In caso di contatto con la pelle o con gli occhi, la zona interessata deve essere lavata abbondantemente con acqua o con una normale soluzione salina. Per curare la momentanea irritazione della pelle è possibile utilizzare una crema blanda. In caso di contatto con gli occhi, si consiglia di consultare il medico.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE SUL MERCATO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Metotrexato Pfizer 5mg/2ml Soluzione Iniettabile: 5 Flaconcini A.I.C. n.028493 017
Metotrexato Pfizer 50mg/2ml Soluzione Iniettabile: 5 Flaconcini A.I.C. n.028493 029
Metotrexato Pfizer 100mg/4ml Soluzione Iniettabile: 5 Flaconcini A.I.C. n. 028493 031
Metotrexato Pfizer 500mg/20ml Soluzione Iniettabile: 1 Flacone A.I.C. n. 028493 043
Metotrexato Pfizer 1g/10ml Soluzione Iniettabile: 1 Flacone A.I.C. n. 028493 056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 1998

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2018

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).