

**Metotressato Teva 25 mg/ml soluzione iniettabile  
Metotressato Teva 100 mg/ml soluzione iniettabile**

metotressato

Medicinale equivalente

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Antineoplastico, antimetabolita.

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Metotressato Teva è indicato nel trattamento del coriocarcinoma, del corionadenoma destruente e della mola vescicolare o idatiforme. L'uso del Metotressato Teva sia da solo che in polichemioterapia induce remissioni sui principali tumori solidi (sarcomi, linfomi, carcinomi cervico-facciali, carcinoma della mammella, del polmone e della cervice dell'utero) riuscendo a mantenere tali remissioni anche per lunghi periodi. Metotressato Teva trova anche indicazione nelle leucemie acute. Studi recenti hanno evidenziato l'ottima risposta terapeutica indotta dal metotressato nella leucemia linfoblastica del bambino. Il metotressato ha inoltre dimostrato validità terapeutica anche nel linfosarcoma del bambino in III e IV stadio.

**CONTROINDICAZIONI**

- Ipsersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo Composizione
- Grave insufficienza epatica (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione")
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 20 ml/min, vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione")
- Alterazione ematica grave (in pazienti con preesistenti discrasie ematiche, quali: ipoplasia del midollo osseo, trombocitopenia, anemia grave.)
- Alcolismo
- Malattia infettiva in atto
- Evidenza di sindrome da immunodeficienza
- Gravidanza e allattamento (vedere le "Avvertenze speciali")
- Ulcerazioni del cavo orale e accertata ulcera gastrointestinale in fase attiva
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi

**OPPORTUNE PRECAUZIONI D'IMPIEGO**

Come altri medicinali citotossici, il metotressato può indurre una "sindrome da lisi tumorale" in pazienti che presentano tumori a crescita rapida. Appropriate misure di supporto e farmacologiche possono prevenire o alleviare questa condizione.

Sono state segnalate gravi reazioni cutanee, talvolta fatali, quali sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) ed eritema multiforme a distanza di giorni dalla somministrazione di dosi singole o multiple di metotressato.

Con la terapia a base di metotressato possono verificarsi infezioni opportunistiche potenzialmente fatali, compresa polmonite da *Pneumocystis carinii*. Se un paziente manifesta

sintomi polmonari, deve essere presa in considerazione la possibilità di una polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Segni e sintomi polmonari, ad es. tosse secca non produttiva, febbre, tosse, dolore al petto, dispnea, ipossiemia e un infiltrato nella radiografia toracica o una polmonite non specifica possono indicare una lesione potenzialmente pericolosa e richiedere l'interruzione del trattamento e l'esecuzione di accertamenti accurati. Lesioni polmonari possono verificarsi a qualsiasi dosaggio. Una patologia polmonare indotta dal metotressato può manifestarsi in qualsiasi momento della terapia ed è stata riportata a dosi di 7,5 mg/settimana. Non è sempre completamente reversibile. Va esclusa un'infezione (compresa polmonite).

Il metotressato deve essere usato soltanto da medici che hanno familiarità con le varie caratteristiche del farmaco e la sua modalità d'azione. Prima dell'inizio della terapia con il metotressato si raccomanda di eseguire una radiografia al torace, una valutazione della funzionalità renale ed epatica ed esami del sangue.

I pazienti sottoposti a terapia devono essere soggetti ad appropriati controlli così che segni e sintomi di possibili effetti tossici o reazioni avverse possano essere rilevati e valutati tempestivamente.

A causa della frequente insorgenza di depressione emopoietica, che può essere precoce e manifestarsi anche con dosaggi apparentemente sicuri, controlli ematologici pre-trattamento e periodici sono indispensabili nell'uso di Metotressato Teva in chemioterapia.

Ogni notevole diminuzione nel conteggio delle cellule ematiche indica la necessità di un'immediata cessazione della terapia e di appropriate misure.

Il metotressato può causare danno renale che può portare a insufficienza renale acuta. Si raccomanda di porre estrema attenzione alla funzionalità renale, comprese alcalinizzazione delle urine, misurazione dei livelli sierici di metotressato e valutazione della funzionalità renale.

La terapia con metotressato nei pazienti con insufficienza renale deve essere intrapresa con estrema cautela in quanto l'insufficienza renale riduce l'eliminazione del metotressato. Le condizioni renali del paziente dovrebbero essere determinate prima e durante la terapia con Metotressato Teva.

La dose del farmaco dovrebbe essere ridotta o la somministrazione sospesa fino a che le funzioni renali siano migliorate o ripristinate. In caso di somministrazione di elevate dosi di metotressato occorre mantenere alto il livello di idratazione e indurre diuresi alcalina. Si tratta di una misura per prevenire la precipitazione del metotressato o dei suoi metaboliti a livello dei tubuli renali.

L'alcalinizzazione delle urine a pH 6,5 - 7 per somministrazione orale o endovenosa di sodio bicarbonato (5 x 625 mg tavolette ogni 3 ore) od acetazolamide (500 mg per via orale 4 volte al giorno) viene raccomandata come misura preventiva.

E' essenziale includere regolarmente le seguenti analisi di laboratorio nell'ambito del monitoraggio dei pazienti in trattamento con metotressato: analisi ematologiche complete, esame delle urine, test di funzionalità renale ed epatica e, in caso di somministrazione di dosi elevate, determinazione dei livelli plasmatici di metotressato.

Può essere utile ed importante eseguire una biopsia del fegato o studi sull'aspirato del midollo osseo qualora siano usati alti dosaggi o in caso di terapia a lungo termine.

Metotressato deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con insufficienza renale, infezioni, ulcera peptica, coliti ulcerose, stomatite ulcerosa, diarrea, debilitazione e in soggetti molto giovani o anziani. Se si verifica durante la terapia una grave leucopenia, questa aumenta il rischio d'insorgenza di infezioni batteriche.

In questi casi si consiglia di sospendere la somministrazione del farmaco e di intraprendere un'appropriata terapia antibiotica. In caso di una grave depressione del midollo osseo possono essere necessarie trasfusioni di sangue o di piastrine.

La risposta immunologica a un vaccino somministrato in concomitanza potrebbe essere diminuita, in quanto il metotressato ha una certa attività immunosoppressiva.

#### Vaccini vivi

Una grave reazione potrebbe risultare dall'uso concomitante di un vaccino vivo e pertanto la somministrazione contemporanea di vaccini vivi con metotressato è controindicata (vedere le "Controindicazioni"). Sono stati segnalati casi di infezione vaccinica disseminata dopo immunizzazione con virus del vaiolo in pazienti in terapia con metotressato.

In tutti i casi in cui Metotressato Teva è impiegato in chemioterapia, il medico deve valutare la necessità o l'utilità del farmaco in confronto ai rischi degli effetti tossici e delle reazioni secondarie. Spesso queste reazioni sono reversibili se scoperte tempestivamente. Quando si osservano effetti tossici o reazioni secondarie, il dosaggio dev'essere ridotto o la somministrazione sospesa ed appropriate misure correttive devono essere intraprese secondo il parere clinico del medico. La ripresa della terapia con Metotressato Teva deve essere attuata con cautela, considerando adeguatamente il nuovo bisogno di farmaco e vigilando, per quanto possibile, sulla ricomparsa dei fenomeni di tossicità.

### **INTERAZIONI**

#### *Medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche*

I medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche (quali: salicilati, sulfonamidi, difenilidantoini, tetraciclina, cloramfenicolo ed acido p-aminobenzoico), possono spiazzare il metotressato che si lega ampiamente alle proteine, aumentando il suo potenziale di tossicità quando somministrati contemporaneamente.

#### *Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Se il metotressato viene somministrato prima o contemporaneamente ai FANS, compresi i salicilati, occorre prestare estrema cautela, in quanto sono stati segnalati casi di grave tossicità del metotressato e anche decessi a causa di ridotta escrezione del metotressato. E' stato segnalato che questi medicinali riducono la secrezione tubulare del metotressato in un modello animale e pertanto possono aumentare la tossicità del metotressato. Si raccomanda di controllare attentamente il dosaggio del metotressato durante il trattamento con FANS.

Analogamente va considerata la possibilità che gli acidi organici deboli, compresi i salicilati, possono ritardare l'escrezione renale del metotressato ed aumentare l'accumulo.

#### *Farmaci con attività farmacologica simile*

Farmaci con attività farmacologica simile, come la pirimetamina, non devono essere somministrati a pazienti in cura con metotressato.

#### *Acido folico*

Preparazioni vitaminiche contenenti acido folico o suoi derivati, assunti in concomitanza con il metotressato, possono alterare la risposta al metotressato. Alte dosi di folinato di calcio possono ridurre l'efficacia del metotressato somministrato per via intratecale.

#### *Altri potenziali agenti epatotossici*

Il potenziale aumento di epatotossicità legato alla somministrazione contemporanea del metotressato con altri agenti epatotossici non è stato valutato. In tali casi, comunque, è stata riportata epatotossicità. Pertanto pazienti che ricevono metotressato con altri farmaci potenzialmente epatotossici (p. es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina) devono essere monitorati accuratamente per un possibile rischio di epatotossicità. Per lo stesso motivo si deve evitare l'uso concomitante di alcool.

#### *Probenecid, penicilline, inibitori di pompa protonica*

Il trasporto tubulare renale viene ridotto da probenecid, penicilline e inibitori di pompa protonica, il che può determinare livelli di metotressato potenzialmente tossici. L'uso del metotressato con questi medicinali deve essere attentamente monitorato. Tossicità ematologica e gastrointestinale sono state osservate in associazione a dosi elevate e basse di metotressato.

#### *Agenti chemioterapici potenzialmente nefrotossici*

E' possibile osservare un incremento della nefrotossicità quando si somministra una dose elevata di metotressato in associazione con un agente chemioterapico potenzialmente nefrotossico (ad es. cisplatino).

#### *Antagonisti dei folati*

In rari casi è stato segnalato che la somministrazione concomitante di metotressato e antagonisti dei folati, ad es. trimetoprim e cotrimossazolo, può causare soppressione midollare.

#### *Antibiotici orali e antibiotici ad ampio spettro non assorbibili*

Gli antibiotici orali, quali tetracicline, e gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili possono ridurre l'assorbimento intestinale del metotressato o interferire con la circolazione enteroepatica attraverso l'inibizione della flora intestinale e la soppressione del metabolismo batterico del metotressato.

#### *Teofillina*

Il metotressato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante è necessario monitorare i livelli di teofillina.

### **AVVERTENZE SPECIALI**

Metotressato Teva deve essere usato solo da medici con esperienza in chemioterapia antimetabolica. E' necessario un attento monitoraggio dei pazienti in terapia con metotressato. Il metotressato può causare grave tossicità.

Modificazioni patologiche (vedere gli "Effetti indesiderati") possono verificarsi anche senza che prima siano stati notati segni di tossicità gastrointestinale o ematologica. È perciò indispensabile che la funzionalità epatica sia controllata prima di iniziare il trattamento e monitorata regolarmente durante tutta la terapia. Particolare attenzione va posta in presenza di preesistenti danni epatici o funzionalità epatica alterata.

Se necessario, prima del trattamento deve essere effettuato il drenaggio dei versamenti pleurici o dell'ascite. Questo perché il metotressato fuoriesce lentamente dalle "riserve da terzi spazi" (ad es. versamenti pleurici, ascite). Questo causa un'emivita terminale prolungata e tossicità inattesa.

Sintomi di tossicità gastrointestinale, che si manifesta inizialmente con diarrea e stomatite ulcerosa, richiedono l'interruzione della terapia altrimenti possono esitare in enteriti emorragiche e morte per perforazione intestinale. Il metotrexato è pertanto controindicato in presenza di ulcerazioni del cavo orale e di ulcera gastrointestinale in fase attiva (vedere le "Controindicazioni"). La disidratazione può potenziare la tossicità di metotressato. Si raccomanda l'alcalinizzazione delle urine e di favorire un'elevata diuresi, soprattutto nel trattamento con alti dosaggi.

Il metotressato, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e di osteonecrosi.

Di frequente si riscontrano aumenti degli enzimi epatici a insorgenza acuta, generalmente transitori e asintomatici, i quali non sembrano essere predittivi di una successiva malattia epatica. Il persistere di anomalie epatiche e/o la diminuzione dell'albumina sierica può indicare una grave tossicità epatica. La biopsia epatica dopo un uso prolungato mostra spesso alterazioni istologiche e sono state riportate fibrosi e cirrosi.

Il trattamento non deve essere intrapreso oppure deve essere interrotto se durante la terapia si riscontrano o si sviluppano anomalie nei test di funzionalità epatica (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione" e "Controindicazioni").

Linfomi maligni possono insorgere in pazienti trattati con basse dosi di metotressato, nel qual caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre istituire un'altra terapia citotossica.

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

### **Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

E' stata dimostrata la teratogenicità del metotressato; sono state segnalate anomalie congenite e morte del feto causate dal metotressato. Pertanto, il farmaco non deve essere somministrato alle donne in gravidanza (vedere le "Controindicazioni"). Inoltre, il metotressato non è raccomandato nelle donne in età fertile a meno che i benefici attesi superino i rischi presi in considerazione. Le donne in età fertile non devono iniziare una terapia con il metotressato fino a quando non viene esclusa una gravidanza. Se la paziente rimane incinta durante l'assunzione del farmaco, è necessario informare la paziente stessa del potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

E' stata riscontrata la presenza di metotressato nel latte materno umano, pertanto il farmaco è controindicato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Il metotressato influisce sulla spermatogenesi e pertanto i pazienti in trattamento con metotressato e le loro partner devono essere informati in modo adeguato. Il concepimento deve essere evitato per almeno tre mesi dalla cessazione del trattamento con metotressato.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

In relazione alla possibilità che si verifichino disturbi neurologici, l'uso di macchine è sconsigliato durante la terapia.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Metotressato Teva 25 mg/ml soluzione iniettabile:

*Flacone da 2 ml:* Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 2 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

*Flacone da 20 ml:* questo medicinale contiene circa 4 mmol (92 mg) di sodio per 20 ml. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Metotressato Teva 100 mg/ml soluzione iniettabile:

*Flacone da 10 ml:* Questo medicinale contiene circa 4,4 mmol (101,2 mg) di sodio per 10 ml. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

*Flacone da 50 ml:* Questo medicinale contiene circa 22 mmol (506 mg) di sodio per 50 ml. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

“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 fatali di intossicazione.

Metotressato Teva può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa (iniezioni bolo o infusione), intratecale, endoarteriosa e intraventricolare. Il dosaggio è basato sul peso corporeo del paziente o sulla superficie corporea eccetto che per la somministrazione intratecale o intraventricolare nei quali casi si raccomanda una dose massima di 15 mg. Le dosi devono essere ridotte nei casi di deficienze ematiche o disfunzioni epatiche e renali.

Quando Metotressato Teva viene somministrato per infusione dev'essere diluito solo con una normale soluzione salina. Forti dosi (più di 100 mg) vengono generalmente somministrate per infusioni endovenose per periodi non superiori alle 24 ore. Parte della dose può essere somministrata inizialmente per iniezione endovenosa rapida. Metotressato Teva è stato impiegato con effetti positivi in una grande varietà di malattie neoplastiche, da solo o in associazione con altri agenti citotossici, ormoni, immunoterapia, radioterapia o chirurgia. Gli schemi terapeutici perciò variano considerevolmente in relazione agli usi clinici, particolarmente quando un regime di forti dosi intermittenti viene seguito dalla somministrazione di folinato di calcio in modo da preservare le cellule normali dagli effetti tossici. Regimi di dosaggio per il folinato di calcio vengono discussi alla fine di questa sezione. Esempi di dosi di Metotressato Teva che sono state impiegate per particolari indicazioni sono riportati di seguito.

#### **CORIOCARCINOMA ED ALTRI TUMORI TROFOBLASTICI**

Per via intramuscolare in dosi di 15-30 mg al giorno per cicli di 5 giorni. Questi cicli sono generalmente ripetuti 3-5 volte a seconda dei casi, con periodi di riposo di una o più settimane fra i cicli, fino a che ogni sintomo di tossicità sia diminuito. L'efficacia della terapia è ordinatamente valutata nelle 24 ore attraverso analisi quantitative delle gonadotropine corioniche (HCG) che dovrebbero ritornare ai valori normali o inferiori ai 50 IU/24 ore generalmente dopo il III o il IV ciclo di trattamento, e dovrebbero anche seguire in genere una completa risoluzione delle lesioni rilevabili in 4 o 6 settimane. Vengono generalmente raccomandati uno o due cicli di Metotressato Teva dopo la normalizzazione delle HCG. Prima di ogni ciclo del farmaco è essenziale un'attenta valutazione clinica. Dosi superiori a 60 mg intramuscolo ogni 48 ore possono essere somministrate per 4 volte, seguite da una terapia con calcio folinato.

Questo ciclo è ripetuto ad intervalli di almeno 7 giorni fino a quando il livello delle HCG urinarie ritorna normale. Sono generalmente necessari non meno di 4 cicli di trattamento.

Pazienti con complicazioni, quali estese metastasi, possono essere trattati con Metotressato Teva in associazioni cicliche con altri farmaci citotossici.

#### **CORIONADENOMA DESTRUENTE E MOLA IDATIDEA**

Poiché la mola idatidea può essere seguita da coriocarcinoma, viene raccomandata una terapia profilattica con Metotressato Teva. Il corionadenoma destruente è considerato una forma invasiva della mola idatidea. Metotressato Teva viene somministrato in questi casi in dosi simili a quelle raccomandate per il coriocarcinoma.

#### **LEUCEMIA ACUTA LINFATICA (LINFOBLASTICA) NEI BAMBINI E NEI GIOVANI ADOLESCENTI**

Metotressato Teva in dosi di 3,3 mg/mq in associazione con Prednisone 60 mg/mq, somministrato per via generale, viene usato come terapia induttiva. Metotressato Teva da solo o in combinazione con altri agenti sembra essere un farmaco di scelta per assicurare il mantenimento della remissione indotta dal farmaco. Quando si è verificata la remissione e la terapia di supporto ha prodotto miglioramenti clinici generali, si inizia la terapia di mantenimento come segue: Metotressato Teva intramuscolo 30 mg/mq due volte la settimana. È stato anche impiegato un dosaggio di 2,5 mg/Kg in vena ogni 14 giorni. Se si dovesse osservare recrudescenza della malattia si può ottenere di nuovo reinduzione o remissione ripetendo la terapia induttiva iniziale.

#### **LEUCEMIA MENINGEA**

Il fluido cerebro spinale (FCS) deve essere esaminato in tutti i pazienti leucemici in modo da diagnosticare una eventuale invasione leucemica del sistema nervoso centrale.

Dato che il passaggio di metotressato dal plasma al FCS è minimo in una terapia adeguata, Metotressato Teva viene somministrato in dosi intratecali di 12 mg/mq o in dosi massime di 15 mg ad intervalli di 2-5 giorni, tale terapia è generalmente ripetuta fino a che il conteggio delle cellule del FCS ritorna ai livelli normali (generalmente 2-3 settimane). A questo punto è consigliabile una ulteriore dose. Un secondo ciclo comune di somministrazione è costituito da Metotressato Teva 12 mg/mq una volta la settimana per due settimane e poi una volta al mese. È ora pratica comune, a causa dei frequenti casi di leucemia meningea, somministrare Metotressato Teva per via intratecale in dosi uguali, come profilassi in tutti i casi di leucemia linfocitica. Benché dosi endovenose di altri 50 mg di metotressato non dovrebbero penetrare sensibilmente nel FCS, dosi maggiori, dell'ordine di 500 mg/mq, producono livelli citotossici di metotressato nel FCS. Questo tipo di terapia è stata usata per breve tempo, facendo poi seguire una somministrazione di folinato di calcio, come terapia iniziale di mantenimento per prevenire invasione leucemica del sistema nervoso centrale nei bambini con prognosi infausta di leucemia linfocitica.

#### **LINFOMA**

Linfomi non-Hodgkin, per esempio linfosarcoma infantile, sono stati recentemente trattati con 3-30 mg/Kg (approssimativamente 9-900 mg/mq) di Metotressato Teva per iniezione endovenosa e infusione, seguita da folinato di calcio alle dosi più alte. Alcuni casi di linfoma di Burkitt, se trattati nel primo stadio con cicli di 15 mg/mq al giorno per 5 giorni, hanno mostrato remissioni prolungate. Una chemioterapia combinata viene anche usata in tutti gli stadi della malattia e un ciclo di 15 mg/giorno di Metotressato Teva per via intratecale per 4 giorni si è rivelato utile nel controllo di episodi di invasione del sistema nervoso centrale.

#### **TUMORE DELLA MAMMELLA**

Metotressato Teva in dosi endovenose di 10-60 mg/mq, è comunemente incluso in regimi di combinazioni cicliche con altri farmaci citotossici nel trattamento del cancro della mammella in stadio avanzato.

Un regime simile è stato anche usato come terapia adiuvante in casi primari seguiti da mastectomia e/o radioterapia.

#### **SARCOMA OSTEGENICO**

L'uso di metotressato solo o in regime di combinazioni cicliche è stato introdotto come terapia adiuvante al trattamento primario del sarcoma osteogenico. Ciò ha comportato l'uso di infusioni endovenose di 20-300 mg/Kg (approssimativamente. 600-9000 mg/mq) di Metotressato Teva seguito da folinato di calcio come sostegno. Metotressato Teva può anche essere usato come unico trattamento in casi di metastasi del sarcoma osteogenico.

#### **CARCINOMA BRONCOGENO**

Infusioni endovenose di 20-100 mg/mq di Metotressato Teva sono state incluse in regimi di combinazioni cicliche nel trattamento dei tumori in stato avanzato. Alte dosi di Metotressato Teva insieme a folinato di calcio come terapia di sostegno possono anche essere impiegate come trattamento unico.

#### **TUMORE DELLA TESTA E DEL COLLO**

Infusioni endovenose di 240-1080 mg/mq di Metotressato Teva con folinato di calcio possono essere usate come terapia pre-operatoria adiuvante, nel trattamento di tumori in stadio avanzato. Infusioni endoarteriose di Metotressato Teva sono indicate per certi tumori della testa e del collo, benché questa forma di somministrazione sia usata ora con minor frequenza.

#### **CARCINOMA DELLA VESCICA**

Iniezioni endovenose o infusioni di Metotressato Teva in dosi superiori a 100 mg ogni 1 o 2 settimane possono essere usate nel trattamento del carcinoma della vescica. Vengono usati in aggiunta diuretici e idratanti per ridurre l'eccessiva tossicità del farmaco che può manifestarsi in casi di alterazioni renali.

### Terapia di sostegno con folinato di calcio

La dose di folinato di calcio è variabile e dipende dalla dose di metotressato. In generale quantità superiori a 120 mg vengono somministrate in dosi frazionate nelle 14-24 ore per iniezione intramuscolare, in bolo endovenoso o in infusione endovenosa in soluzione salina, seguita da 12-15 mg i.m. o 15 mg per via orale, ogni 6 ore per le successive 48 ore. La terapia di sostegno viene generalmente iniziata dopo 25 ore dall'inizio dell'infusione di Metotressato Teva. Il dosaggio di 15 mg per via orale ogni 6 ore per 48-72 ore può essere sufficiente quando vengono impiegati i dosaggi di Metotressato Teva inferiori (meno di 100 mg). L'uso clinico di alte dosi di metotressato associato a folinato di calcio come terapia di sostegno nel trattamento di molti tumori precedentemente resistenti è rischioso e rimane oggetto di numerose ricerche.

I pazienti che mostrano un ritardo nella fase di eliminazione precoce del metotressato hanno più probabilità di sviluppare un'insufficienza renale oligurica irreversibile.

In aggiunta ad un'appropriate terapia con calcio I-folinato, questi pazienti richiedono una continua idratazione ed alcalinizzazione delle urine e un monitoraggio stretto dello stato dei fluidi e degli elettroliti, fino a che i livelli sierici di metotressato non siano scesi sotto le 0,05 micromoli/l e l'insufficienza renale non si sia risolta. Se necessario, in questi pazienti può essere utile un'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.

### Anziani

A causa della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folato, nei pazienti anziani il metotressato deve essere impiegato con estrema cautela. Occorre prendere in considerazione una riduzione della dose e monitorare attentamente questi pazienti per eventuali segni precoci di tossicità.

### Pazienti con insufficienza epatica

Il metotressato deve essere somministrato con grande cautela, se non evitato, nei pazienti con malattia epatica significativa, pregressa o in corso, specialmente se indotta dall'abuso di alcol. Il metotressato è controindicato in presenza di valori della bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

### Pazienti con insufficienza renale

Il metotressato deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

La dose deve essere corretta come segue:

<i>Clearance della creatinina (ml/min)</i>	<i>% della dose da somministrare</i>
<i>&gt; 50</i>	<i>100%</i>
<i>20 – 50</i>	<i>50%</i>
<i>&lt; 20</i>	<i>metotressato non deve essere usato</i>

### **SOVRADOSAGGIO**

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio si è generalmente verificato con la somministrazione orale e intratecale di metotressato, sebbene sia stato segnalato sovradosaggio anche con somministrazione endovenosa e intramuscolare.

I sintomi di un sovradosaggio con somministrazione intratecale sono generalmente sintomi del SNC, tra cui cefalea, nausea e vomito, attacchi epilettici o convulsioni ed encefalopatia tossica acuta. In alcuni casi non sono stati segnalati sintomi. Sono stati riportati casi di decesso a seguito di sovradosaggio per via intratecale. In questi casi sono state segnalate ernie cerebellari associate a un aumento della pressione endocranica ed encefalopatia tossica acuta.



Sono stati segnalati casi di sovradosaggio, talvolta fatali, dovuti a un'errata assunzione giornaliera anziché quella settimanale di metotressato per via orale. In questi casi i sintomi comunemente segnalati sono stati reazioni ematologiche e gastrointestinali.

Il folinato di calcio è l'antidoto per neutralizzare gli effetti tossici immediati del metotressato sul sistema emopoietico. Può essere somministrato per via orale, intramuscolare, bolo endovenoso o infusione. Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotressato e l'inizio della terapia con folinato di calcio, minore è l'efficacia del folinato di calcio nel contrastare la tossicità. Il monitoraggio della concentrazione sierica del metotressato è essenziale per determinare la dose ottimale e la durata del trattamento con il folinato di calcio.

Possono essere necessarie altre terapie di supporto come trasfusioni di sangue e dialisi renale. In casi di massiccio sovradosaggio, potrebbero essere necessarie l'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine per prevenire la precipitazione del metotressato e/o dei suoi metaboliti a livello dei tubuli renali.

Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dimostrato di migliorare l'eliminazione del metotressato. Tuttavia, una clearance efficace del metotressato è stata riportata con emodialisi intermittente acuta eseguita con un dializzatore ad alto flusso.

A seguito di sovradosaggio per via intratecale può essere necessario somministrare dosi elevate di folinato di calcio per via sistemica o indurre diuresi alcalina.

In caso di qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, rivolgersi al medico o al farmacista.

#### **EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati acuti sono correlati alla dose, alla frequenza di somministrazione e alla durata dell'esposizione degli organi bersaglio a livelli ematici significativi di metotressato.

Gli effetti indesiderati più rilevanti sono la soppressione del sistema ematopoietico e i disordini gastro-intestinali.

Le reazioni avverse riportate più di frequente includono stomatite ulcerativa, leucopenia, nausea e dolore addominale. Altri eventi avversi riportati di frequente sono malessere, stanchezza non giustificata, brividi e febbre, capogiro e ridotta resistenza alle infezioni.

Elenco delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Infezioni e infestazioni

Comune: polmonite, herpes zoster

Non comune: infezione opportunistica (talvolta fatale), cistite, vaginite, maggiore predisposizione alle infezioni

Raro: sepsi, faringite

Molto raro: polmonite da pneumocystis carinii, nocardiosi, istoplasmosi, criptococchi, epatite da herpes simplex, herpes simplex disseminato e foruncolosi

#### Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non comune: linfoma

Molto raro: sindrome da lisi tumorale, disordine linfoproliferativo

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: trombocitopenia, leucopenia

Comune: depressione del midollo osseo, anemia, pancitopenia

Raro: anemia megaloblastica  
Molto raro: anemia aplastica, neutropenia e linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazione anafilattica  
Molto raro: ipogammaglobulinemia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diabete mellito precipitato

Disturbi psichiatrici

Raro: alterazioni dell'umore  
Molto raro: perdita di libido

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea  
Non comune: capogiri, emiparesi, convulsioni, leucoencefalopatia (a seguito di somministrazione endovenosa di dosi elevate, somministrazione intratecale o basse dosi di metotressato dopo irradiazione craniospinale)  
Raro: compromissione delle facoltà cognitive (temporanea), paresi, disturbi del linguaggio non altrimenti specificati comprese disartria e afasia  
Molto raro: disturbi sensoriali (sensazioni craniche insolite)

Patologie dell'occhio

Raro: irritazione oculare, disturbi visivi, vista offuscata  
Molto raro: congiuntivite, cecità transitoria, perdita della vista

Patologie cardiache

Molto raro: pericardite, versamento pericardico

Patologie vascolari

Raro: evento tromboembolico (comprese trombosi arteriosa, trombosi cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)  
Non comune: vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite interstiziale (talvolta fatale)  
Non comune: fibrosi polmonare  
Molto raro: pneumopatia interstiziale cronica

Patologie gastrointestinali

Molto comune: dolore addominale, stomatite, nausea, anoressia, vomito  
Non comune: ulcere intestinali, sanguinamento gastrointestinale, diarrea  
Raro: gengivite, enterite, melena  
Molto raro: ematemesi

Patologie epatobiliari

Non comune: trasformazione grassa del fegato, fibrosi epatica, cirrosi epatica  
Raro: epatotossicità, epatite acuta  
Molto raro: atrofia epatica, necrosi epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash eritematoso, prurito  
Non comune: sindrome di Stevens-Johnson; necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), orticaria, fotosensibilità, anomalie della pigmentazione, alopecia  
Raro: nodulosi, ecchimosi, acne, eritema multiforme, ulcere cutanee, riacutizzazione della psoriasi\*  
Molto raro: telangiectasia

\*Lesioni da psoriasi possono essere aggravate da concomitante esposizione ai raggi ultravioletti. Il fenomeno di “recall” è stato segnalato sia in pazienti sottoposti a radioterapia sia in quelli con pelle danneggiata dai raggi solari.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale, disuria, nefropatia

Molto raro: azotemia, ematuria

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Raro: aborto

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: ulcere vaginali

Molto raro: impotenza, infertilità, oligospermia, disturbi mestruali, secrezioni vaginali

Patologie congenite, familiari e genetiche

Non comune: malformazione fetale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: mucosite

Comune: malessere, astenia

Non comune: febbre

Molto raro: morte

Esami diagnostici

Molto comune: aumento degli enzimi epatici

Non comune: diminuzione dell'albumina sierica

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Raro: frattura da stress

Descrizione di reazioni avverse selezionate in seguito a somministrazione intratecale di metotressato

La *forma acuta* è un'aracnoidite chimica che si manifesta con cefalea, dolore alla schiena o alle spalle, rigidità nucale e febbre.

La *forma subacuta* può includere paresi, generalmente transitoria, paraparesi/paraplegia con coinvolgimento di uno o più radici del nervo spinale, paralisi e disfunzione cerebellare.

La *forma cronica* è una leucoencefalopatia che si manifesta con irritabilità, confusione, atassia, spasticità, occasionali episodi di convulsioni, demenza, sonnolenza, coma e raramente morte.

Tale tossicità sul sistema nervoso centrale può essere progressiva. E' stato dimostrato che l'uso combinato di irradiazioni craniospinali e metotressato somministrato per via intratecale ha aumentato l'incidenza della leucoencefalopatia. Eventuali segni di neurotossicità (irritazione meningea, paresi transitoria o permanente, encefalopatia) devono essere monitorati in seguito a somministrazione intratecale di metotressato.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)". La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale."

**SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**

Il prodotto deve essere conservato a inferiore a 25°C al riparo dalla luce diretta del sole. Metotressato Teva dovrebbe essere diluito solo con soluzione fisiologica normale per infusione, così diluito è stabile per almeno 24 ore.

#### **COMPOSIZIONE**

##### ***Metotressato Teva 25 mg/ml soluzione iniettabile***

Ogni ml di soluzione contiene:

##### ***Principio attivo***

Metotressato                      mg 25,0                                      (50 mg/2 ml e 500 mg/20 ml)

##### ***Eccipienti***

Sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

##### ***Metotressato Teva 100 mg/ml soluzione iniettabile***

Ogni ml di soluzione contiene:

##### ***Principio attivo***

Metotressato                      mg 100,0                                      (1 g/10 ml e 5 g/50 ml)

##### ***Eccipienti***

Sodio idrossido, acido cloridrico 1 N, sodio idrossido 1 N, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile per uso intravenoso, intratecale, intramuscolare ed endoarterioso.

Metotressato Teva 25 mg/ml soluzione iniettabile

Flaconi da 2 ml e da 20 ml

Metotressato Teva 100 mg/ml soluzione iniettabile

Flaconi da 10 ml e da 50 ml

#### **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

#### **PRODUTTORE**

Pharmachemie B.V.- Swensweg, 5 - 2003 RN Haarlem (Paesi Bassi)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**