

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Metotressato Sandoz Zolcofrox 7,5 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite

### Medicinale equivalente

#### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale

- Conservi questo foglio. Può aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi perché potrebbe uè essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Metotressato Sandoz Zolcofrox e a che cosa serve
2. Prima di prendere Metotressato Sandoz Zolcofrox
3. Come prendere Metotressato Sandoz Zolcofrox
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Metotressato Sandoz Zolcofrox
6. Altre informazioni

#### 1. CHE COS'È METOTRESSATO SANDOZ ZOLCOFROX E A CHE COSA SERVE

Il M m metotressato è un cosiddetto “analogo dell'acido folico”, dotato delle seguenti proprietà:

- interferisce con la crescita di alcune cellule nel corpo che si riproducono rapidamente (agente antitumorale)
- riduce le reazioni indesiderate del meccanismo di autodifesa dell'organismo (immunosoppressore) e
- come antiflogistico, esercita effetti antinfiammatori.

Metotressato Sandoz Zolcofrox viene utilizzato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in forma grave (AR) nei pazienti adulti;
- gravi forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile (AIG) attiva, quando la risposta ai farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) è inadeguata;
- gravi forme di psoriasi, in particolare del tipo a placche, che non possono essere adeguatamente trattate con terapie convenzionali, come fototerapia, PUVA e retinoidi, e gravi forme di psoriasi che interessano le articolazioni (artrite psoriasica).

## 2. PRIMA DI PRENDERE METOTRESSATO SANDOZ ZOLCOFROX

### **Non prenda Metotressato Sandoz Zolcofrox**

- se è allergico (ipersensibile) al metotressato o a uno qualsiasi degli eccipienti di Metotressato Sandoz Zolcofrox
- se soffre di una grave malattia renale
- se soffre di una grave compromissione della funzionalità epatica
- se ha disturbi che interessano il sistema di formazione del sangue
- se il suo consumo di alcolici è aumentato
- se la funzionalità del suo sistema immunitario è compromessa
- se soffre di infezioni gravi
- se soffre di ulcere gastrointestinali
- se è in gravidanza
- se sta allattando al seno

Durante la terapia con metotressato non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi.

### **Faccia attenzione con Metotressato Sandoz Zolcofrox soprattutto nei seguenti casi**

- se ha il diabete mellito
- se soffre di infezioni croniche inattive, come tubercolosi, epatite B o C, fuoco di sant'Antonio (herpes zoster)
- se soffre di un disturbo renale
- se soffre o ha sofferto in passato di un significativo disturbo del fegato, in particolare a causa dell'alcool
- se la sua funzionalità polmonare è compromessa
- se soffre di un accumulo patologico di liquido nella cavità addominale o nella cavità tra i polmoni e la parete toracica (ascite, effusioni pleuriche).

### Bambini e pazienti anziani

Il trattamento con Metotressato Sandoz Zolcofrox deve essere monitorato con particolare attenzione dal medico, affinché per assicurarsi che eventuali effetti indesiderati possano essere diagnosticati in tempo utile.

Il dosaggio per i pazienti anziani deve essere relativamente basso, a causa della ridotta funzionalità epatica e renale e alle scarse riserve di folato, dovute all'età.

### Speciali misure precauzionali durante l'uso di Metotressato Sandoz Zolcofrox

Metotressato deve essere prescritto solo da medici con sufficiente esperienza nel trattamento con metotressato della malattia in questione.

I pazienti di età sessualmente matura (donne e uomini) devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo sia durante il trattamento con Metotressato Sandoz Zolcofrox sia per i 6 mesi successivi alla sospensione della terapia.

## Uomini

**M** Il metotressato può essere **genotossico**. Ciò significa che il farmaco può dare origine a mutazioni genetiche. Pertanto gli uomini trattati con metotressato non devono procreare né durante il trattamento né fino a 6 mesi dopo la sospensione della terapia. Poiché il trattamento con metotressato può provocare infertilità, può essere opportuno che, prima di iniziare il trattamento, i pazienti di sesso maschile considerino la possibilità di ricorrere alla **conservazione dello sperma**.

Nelle donne in età fertile è necessario escludere con certezza la possibilità di una gravidanza prima di iniziare il trattamento con [Metotressato Sandoz Zolcofrox](#).

Le donne non devono entrare in gravidanza durante il trattamento con metotressato e fino a 6 mesi dopo la sospensione della terapia.

Si assicuri di bere molti liquidi durante il trattamento con metotressato, perché la disidratazione (riduzione della quantità di acqua nel corpo) può aumentare la tossicità di metotressato. Eviti di bere troppo caffè, bevande fredde contenenti caffeina o tè nero e non consumi alcolici.

Durante il trattamento con [Metotressato Sandoz Zolcofrox](#) le alterazioni cutanee causate da psoriasi possono peggiorare nel caso ci si sottoponga a radiazioni UV.

## Esami raccomandati

Anche se [Metotressato Sandoz Zolcofrox](#) viene somministrato a basso dosaggio, possono verificarsi gravi effetti collaterali; allo scopo di diagnosticarli in tempo utile, è necessario che il medico eserciti un monitoraggio periodico a intervalli di tempo ravvicinati.

Prima di iniziare la terapia con metotressato, o di riprenderla dopo un periodo di interruzione, il suo medico le prescriverà esami per verificare la sua conta ematica, la funzionalità del fegato, dei reni e dei polmoni e l'eventuale presenza di gravi infezioni.

Durante la terapia il suo medico curante le prescriverà un check-up almeno una volta al mese durante i primi sei mesi e successivamente ogni tre mesi. Il dottore le controllerà la bocca e la gola, la conta ematica, la funzionalità del fegato, dei reni e dei polmoni. Qualora il dosaggio venisse aumentato, gli esami dovranno essere praticati con maggiore frequenza.

## **Assunzione di [Metotressato Sandoz Zolcofrox](#) con altri medicinali**

Se sta assumendo o ha **recentemente** assunto di **recente** altri medicinali, compresi quelli ottenuti senza ricetta medica, informi il suo medico o il farmacista.

- **il** metotressato può danneggiare il fegato: durante il trattamento è pertanto consigliabile evitare l'assunzione di alcool e di altri medicinali che possono arrecare ulteriori danni al fegato;

- in considerazione dei suoi possibili effetti sul sistema immunitario, **il** metotressato può falsare i risultati delle vaccinazioni e degli esami (procedure immunologiche per

determinare la reazione immunitaria). Durante la terapia con [Metotressato-Sandoz](#) [Zolcofrox](#) è assolutamente necessario evitare le vaccinazioni con vaccini vivi.

Faccia particolare attenzione con i seguenti medicinali:

- salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico. Queste sostanze spiazzano il metotressato dal legame con le proteine plasmatiche, aumentandone così la biodisponibilità e di conseguenza la tossicità (aumento indiretto del dosaggio);
- penicilline: in alcuni singoli casi queste possono ridurre la clearance renale di metotressato, provocando in tal modo un aumento della sua concentrazione serica, con una conseguente e concomitante tossicità ematologica e gastrointestinale;
- antibiotici orali, come tetracicline e antibiotici ad ampio spettro che non vengono assorbiti dall'organismo. Inibendo la flora intestinale e il metabolismo di metotressato attraverso i batteri, queste sostanze possono ridurre l'assorbimento di metotressato da parte delle pareti intestinali o compromettere la circolazione attraverso l'intestino e il fegato (circolazione enteroepatica);
- probenecid e altri acidi organici deboli: queste sostanze possono provocare una riduzione dell'escrezione di metotressato e di conseguenza un aumento della sua tossicità;
- è stato osservato che omeprazolo provoca un ritardo nell'escrezione di metotressato da parte dei reni. In un caso la somministrazione di pantoprazolo ha comportato l'inibizione dell'eliminazione di un certo metabolita di metotressato (7-idrossi-metotressato) da parte dei reni, oltre a causare dolori muscolari e brividi;
- teofillina (sostanza usata contro l'asma): metotressato può ridurre l'escrezione di teofillina attraverso i reni. Durante l'uso concomitante con metotressato è pertanto necessario monitorare le concentrazioni di teofillina nel sangue;
- in caso di (pre)trattamento con prodotti medicinali noti per causare reazioni avverse sul midollo osseo (per esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), esiste la possibilità che si verifichino marcati disturbi della formazione del sangue (ematopoiesi);
- nel caso di impiego concomitante di [Metotressato-Sandoz](#) [Zolcofrox](#) e farmaci terapeutici di base (per esempio composti dell'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina), non è in genere da prevedersi alcun aumento degli effetti tossici (velenosi) di metotressato;
- nei pazienti che ricevono un basso dosaggio di metotressato, specie in quelli affetti da insufficienza renale, deve essere preso in considerazione il rischio di un'interazione tra FANS e metotressato. Nel caso in cui si debba iniziare un trattamento combinato, è necessario monitorare la conta plasmatica e la funzionalità renale. È altresì necessario prestare attenzione quando FANS e metotressato vengono somministrati in modo concomitante entro le 24 ore, nel qual caso il livello plasmatico di metotressato può aumentare, provocando così una maggiore tossicità;
- sebbene la combinazione di metotressato e sulfasalazina possa potenziare l'effetto di metotressato e provocare quindi un aumento delle reazioni avverse a causa dell'inibizione della sintesi dell'acido folico dovuta a sulfasalazina, tali effetti sono stati osservati nel corso di diversi studi solo in rari casi isolati;
- durante la terapia con metotressato il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina

o teofillina (caffè, bevande fredde contenenti caffeina, tè nero) deve essere evitato, in quanto queste sostanze può ridurre l'efficacia di metotressato;  
- metotressato provoca concentrazioni elevate di mercaptopurine (sostanze cellulari tossiche contenenti zolfo) nel plasma. La combinazione dei due farmaci può pertanto richiedere un aggiustamento del dosaggio.

#### **Assunzione di Metotressato-Sandoz Zolcofrox con cibi e bevande**

Durante il trattamento con Metotressato-Sandoz Zolcofrox non assuma alcolici ed eviti inoltre un consumo eccessivo di caffè, bevande fredde contenenti caffeina o tè nero.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se sta **cercando di entrare in** programmando una gravidanza o se è già incinta, informi immediatamente il suo medico curante.

##### *Gravidanza*

Se è in gravidanza non deve usare metotressato per trattare disturbi reumatici o dermatologici, poiché vi è evidenza che può provocare malformazioni nel feto (rischio teratogeno).

Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile è necessario escludere con certezza la possibilità di una gravidanza, utilizzando misure adeguate, per esempio un test di gravidanza.

Non deve entrare in gravidanza durante il trattamento con Metotressato-Sandoz Zolcofrox e per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia. Nel corso di tutto questo periodo è pertanto necessario che adotti opportune misure anticoncezionali.

Se ciò nonostante entra in gravidanza durante la terapia, il suo medico curante deve informarla sul rischio di effetti nocivi per il bambino causati dal trattamento.

Se desidera entrare in gravidanza, deve consultare un centro di informazioni genetiche prima dell'inizio previsto del trattamento, poiché metotressato può essere genotossico, può cioè provocare mutazioni genetiche.

##### *Allattamento*

Dal momento che metotressato passa nel latte materno, non deve allattare al seno durante il trattamento. Se il suo medico considera assolutamente necessario il trattamento con metotressato durante il periodo di allattamento, è necessario che interrompa l'allattamento stesso.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

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

Metotressato-Sandoz Zolcofrox può esercitare un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. **Il M metotressato** può causare affaticamento, capogiri e sonnolenza, compromettendo in tal modo la sua capacità di

reagire tempestivamente a eventi improvvisi e inaspettati. Se questo è il caso, si astenga dalla guida di un'auto o di altri veicoli! Non usi attrezzi o macchinari! Non lavori in situazioni potenzialmente pericolose! Questo si applica tanto più nel caso di uso concomitante di metotressato e alcolici.

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ~~Metotressato Sandoz~~ Zolcofrox**

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni siringa preriempita ed è pertanto praticamente “privo di sodio”.

**3. COME PRENDERE ~~METOTRESSATO SANDOZ~~ ZOLCOFROX**

~~Metotressato Sandoz~~ Zolcofrox deve essere prescritto solo da medici che hanno familiarità con le diverse caratteristiche del prodotto medicinale e il suo meccanismo di azione.

Prenda sempre ~~Metotressato Sandoz~~ Zolcofrox seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi ~~deve~~ consultare il medico o il farmacista.

**Dosaggio**

Il dosaggio normale viene descritto di seguito

Artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è pari a 7,5 mg di metotressato una volta alla settimana.

~~Metotressato Sandoz~~ Zolcofrox può essere iniettato sotto la pelle, in un muscolo o in una vena.

Se l'effetto è ancora insufficiente, la dose di ~~Metotressato Sandoz~~ Zolcofrox – se ben tollerata – può essere gradualmente aumentata con incrementi di 2,5 mg, fino a raggiungere un dosaggio settimanale complessivo di 25 mg, che non deve essere superato. Dopo aver ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, il dosaggio deve essere ridotto, per quanto possibile, alla minima dose di mantenimento ancora efficace.

Bambini e negli adolescenti con forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

Il dosaggio raccomandato è pari a 10-15 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea alla settimana. Nei casi eccezionali di resistenza alla terapia è possibile somministrare una dose più elevata (20-30 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea alla settimana), ma in queste circostanze è necessario ricorrere a controlli più frequenti.

A causa della scarsità di dati disponibili sull'uso per via endovenosa nei bambini e negli adolescenti, in questo gruppo di pazienti è necessario limitarsi a iniezioni sottocutanee o intramuscolari.

Gravi forme di psoriasi

Dose iniziale raccomandata (riferita a un adulto con un peso medio di 70 kg): una singola dose di prova da 2,5-5 mg, allo scopo di valutare la tossicità.

Se la conta plasmatica non varia, la terapia va continuata la settimana successiva con circa 7,5 mg. Il medico può aumentare il dosaggio con incrementi di 5-7,5 mg alla settimana, continuando a monitorare la conta plasmatica, fino al raggiungimento dei risultati terapeutici ottimali. Non si deve superare un dosaggio settimanale pari a 25 mg.

Dopo aver raggiunto gli effetti terapeutici desiderati, il dosaggio deve essere ridotto alla minima dose di mantenimento efficace.

#### Pazienti con funzionalità renale compromessa

Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min è necessario ricorrere a opportune riduzioni del dosaggio.

#### Modo di somministrazione

Prima della somministrazione, la soluzione iniettabile nella siringa preriempita deve essere ispezionata visivamente. Non usi ~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) se nota la presenza di particelle nella soluzione.

Questo medicinale è solo per un uso singolo.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

*Adulti:* ~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) può essere iniettato sotto la pelle (uso sottocutaneo), in un muscolo (uso intramuscolare) o in una vena (uso endovenoso).

*Bambini e adolescenti:* ~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) deve essere iniettato solo sotto la pelle (uso sottocutaneo) o in un muscolo (uso intramuscolare).

#### *Autoiniezione sottocutanea*

All'inizio della terapia ~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) può essere iniettato da personale medico. Il suo medico curante può tuttavia decidere che sia opportuno che impari a iniettarsi ~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) per via sottocutanea da solo: in questo caso riceverà l'addestramento necessario. In nessun caso deve tentare cercare di iniettarsi il medicinale da solo se non ha ricevuto una preparazione adeguata.

#### *Frequenza di somministrazione*

~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) deve essere iniettato una volta alla settimana; è consigliabile che stabilisca, insieme al suo medico curante, un particolare giorno della settimana in cui praticare regolarmente l'iniezione.

#### Durata del trattamento

La durata del trattamento viene stabilita dal medico curante.

Nei casi di artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile e gravi forme di psoriasi il trattamento con ~~Metotressato Sandoz~~ [Zolcofrox](#) è da intendersi come terapia a lungo termine.

#### Artrite reumatoide

La risposta alla terapia è da attendersi in genere dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento. Dopo la sospensione del trattamento con [Metotressato-SandozZolcofrox](#) i sintomi possono ripresentarsi.

#### Gravi forme di psoriasi

La risposta alla terapia è da attendersi in genere dopo 2-6 settimane. In seguito la terapia può essere continuata o sospesa, a seconda del quadro clinico e dei risultati dei test di laboratorio.

#### **Se prende più [Metotressato-SandozZolcofrox](#) di quanto dovrebbe**

Non modifichi il dosaggio da solo! Prenda [Metotressato-SandozZolcofrox](#) secondo la prescrizione del medico o secondo le indicazioni di dosaggio riportate in questo foglio illustrativo.

Gli effetti nocivi di un eventuale sovradosaggio influenzano principalmente il sistema di formazione del sangue. In caso di sovradosaggio l'antidoto è il calcio folinato.

#### **Se dimentica di prendere [Metotressato-SandozZolcofrox](#)**

Non prenda una dose doppia per compensare una dose dimenticata.

Se ha dimenticato una dose, **si** consulti **con** il **suo** medico curante.

#### **Se interrompe il trattamento con [Metotressato-SandozZolcofrox](#)**

Non interrompa il trattamento senza aver prima consultato il suo medico. La sospensione del trattamento con [Metotressato-SandozZolcofrox](#) può interromperne gli effetti sulla sua malattia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di [Metotressato-SandozZolcofrox](#), si rivolga al suo medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, [Metotressato-SandozZolcofrox](#) può causare effetti collaterali, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il rischio di danni al fegato aumenta in modo particolare con l'uso prolungato (oltre i 2 anni), con un dosaggio cumulativo superiore a 1,5 g di metotressato. Il rischio è particolarmente elevato nei pazienti con danni al fegato pre-esistenti, con diabete mellito, grave sovrappeso, aumentato consumo di alcool e per i pazienti che assumono medicinali che possono anche avere un effetto epatotossico (vedere sottoparagrafo "Faccia particolare con [Metotressato-SandozZolcofrox](#) soprattutto nei seguenti casi").

In corso di terapia con [Metotressato-SandozZolcofrox](#) può svilupparsi un'ulteriore riduzione della funzionalità renale con un aumento di alcuni valori di laboratorio (creatinina, urea e acido urico nel siero). Poiché [Metotressato-SandozZolcofrox](#) viene escreto principalmente per via renale, nei pazienti già affetti da ridotta funzionalità renale è lecito aspettarsi nel lungo periodo un aumento delle concentrazioni di metotressato nel



sangue: questo può provocare gravi effetti collaterali, dalla compromissione della funzionalità renale fino all'insufficienza renale acuta.

Gravi effetti collaterali possono manifestarsi anche a bassi dosaggi, nel qual caso il trattamento deve essere interrotto o terminato. Durante la terapia gli effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento. Nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono reversibili, se diagnosticati in tempo utile, ed è quindi importante che durante la terapia si sottoponga a regolari controlli.

**Se si manifesta uno dei seguenti sintomi, interrompa il trattamento con ~~Metotressato Sandoz~~[Zolcofrox](#) e informi immediatamente il suo medico curante:**

- forti dolori nella parte superiore dell'addome, vomito di sangue, sangue nelle feci e/o colorazione nera delle feci
- febbre, mal di gola, ferite superficiali in bocca, disturbi di tipo influenzale, forte spossatezza, sangue dal naso ed emorragie cutanee
- è possibile che si manifestino reazioni allergiche anche gravi, con rigonfiamento della cute e delle membrane mucose, difficoltà di respirazione, aumento eccessivo del battito cardiaco e caduta della pressione arteriosa fino all'insufficienza circolatoria (shock anafilattico)
- sensazione di malessere generale, tosse secca stizzosa, respiro affannoso fino a difficoltà di respirazione, dolore toracico e possibile aumento della temperatura corporea.

In genere gli effetti collaterali dipendono dal dosaggio, dal modo di somministrazione e dalla durata del trattamento con ~~Metotressato Sandoz~~[Zolcofrox](#).

La frequenza degli effetti indesiderati, riportata di seguito, si basa sulle seguenti definizioni:

Molto comune	in oltre 1 paziente su 10
Comune	in oltre 1 paziente su 100, ma in meno di 1 paziente su 10
Non comune	in oltre 1 paziente su 1000, ma in meno di 1 paziente su 100
Rara	in oltre 1 paziente su 10.000, ma in meno di 1 paziente su 1000
Molto rara	in meno di 1 paziente su 10.000, compresi i casi isolati
Non nota	non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

#### Molto comuni

- infiammazioni e ulcere in bocca e in gola, perdita dell'appetito, nausea, vomito, dolore addominale (in particolare entro le prime 24-48 ore successive alla somministrazione)
- aumento di alcuni valori epatici e della bilirubina

#### Comuni

- disturbi nella formazione delle cellule del sangue con riduzione patologica dei globuli bianchi e/o rossi e/o delle piastrine (leucopenia, anemia, trombopenia)
- diarrea
- indipendentemente dal dosaggio e dalla durata del trattamento, possono svilupparsi infiammazioni allergiche dei piccoli bronchi o formazione di vescicole d'aria (polmonite)

interstiziale/alveolite), con effetti potenzialmente letali

- arrossamento della pelle, rash cutaneo, prurito
- mal di testa, stanchezza, sonnolenza (in genere il giorno successivo alla somministrazione di [Metotressato Sandoz/Zolcofrox](#)).

#### Non comuni

- danni al midollo osseo, che comportano una considerevole diminuzione dei globuli bianchi (agranulocitosi) o di tutte le cellule plasmatiche (pancitopenia)
- ulcere nel tratto gastrointestinale e sanguinamenti, infiammazione del pancreas
- infiammazioni e ulcere nella zona della vescica urinaria (con possibile presenza di sangue nelle urine) o della vagina, difficoltà nella minzione
- degenerazione steatosica del fegato, fibrosi e cirrosi epatica cronica (conversione del tessuto epatico in tessuto connettivo o in tessuto connettivo cicatriziale), diminuzione dei livelli serici di albumina (una proteina del sangue), aumento dei valori di zucchero nel sangue (stato metabolico diabetico)
- formazione di cicatrici nei polmoni (fibrosi polmonare)
- orticaria, aumento della sensibilità della pelle alla luce del sole (fotosensibilità), aumento della pigmentazione della pelle, perdita dei capelli (alopecia), herpes zoster, erosioni dolorose delle placche psoriasiche, aumento dei nodi reumatici; infiammazione dei vasi sanguigni, eruzioni cutanee simili a herpes, difficoltà di cicatrizzazione; gravi e potenzialmente letali reazioni allergiche cutanee, con grave decadimento delle condizioni generali e febbre (sindrome di Stevens-Johnson), reazione tossica con formazione di vescicole e desquamazione della pelle, della mucosa orale e nasale [necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)]
- vertigini, confusione, depressione, crisi epilettiche
- dolori articolari, dolori muscolari, riduzione della massa ossea (osteoporosi)
- è possibile che si verifichino reazioni allergiche anche gravi, con rigonfiamento della pelle e delle membrane mucose, difficoltà di respirazione, aumento del battito cardiaco e caduta della pressione arteriosa, fino all'insufficienza circolatoria (shock anafilattico)
- ingrossamento dei linfonodi (linfoma), che in alcuni casi è regredito dopo la sospensione della terapia con metotressato. In uno studio recente non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza dei linfomi durante il trattamento con metotressato. Se l'ingrossamento dei linfonodi non regredisce spontaneamente, il suo medico curante inizierà una terapia adeguata.

#### Rari

- patologica riduzione dei globuli rossi, associata a un ingrossamento dei globuli rossi (anemia megaloblastica)
- infiammazione dell'intestino, sangue nelle feci
- aumento dei metaboliti delle proteine nel sangue che contengono azoto (azotemia), difficoltà di formazione delle cellule spermatiche, con una riduzione del numero di spermatozoi, nonché disturbi del ciclo femminile e disturbi mestruali
- danni epatici (epatotossicità), infiammazione acuta del fegato (epatite acuta)
- infiammazione della gola e interruzione della respirazione (arresto respiratorio)
- aumento della pigmentazione delle unghie, acne, rottura di piccoli vasi sanguigni (petecchie), piccole emorragie cutanee puntiformi (ecchimosi), rash cutaneo

infiammatorio (eritema multiforme)

- gravi disturbi della vista di origine sconosciuta
- alterazioni dell'umore
- fratture ossee causate da sforzo
- infiammazione delle gengive
- pressione sanguigna eccessivamente bassa (ipotensione)
- ostruzione dei vasi sanguigni, provocata da coaguli di sangue, comprese trombosi arteriosa, trombosi cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica ed embolia polmonare.

#### Molto rari

- gravi episodi di soppressione del midollo osseo, riduzione patologica dei globuli rossi, derivata da un'insufficiente formazione di globuli rossi (anemia aplastica)
- vomito di sangue (ematemesi)
- perdita del desiderio sessuale, impotenza, difficoltà nella formazione di ovuli e cellule spermatiche
- è stato osservato un aumento dell'escrezione di proteine nelle urine
- riattivazione di un'infiammazione cronica del fegato (epatite cronica) e disgregazione epatica acuta
- inoltre sono state osservate epatite da herpes simplex e insufficienza epatica
- polmonite dovuta a *Pneumocystis carinii*, respiro corto e difficoltà nell'espiazione, con reazioni tipiche dell'asma bronchiale, malattia polmonare ostruttiva interstiziale cronica
- sono state osservate infezioni, compresa infiammazione polmonare
- infiammazione dei tessuti delle unghie (paronichia acuta), formazione di foruncoli su varie parti del corpo (forunculosi), dilatazione di piccoli vasi sanguigni superficiali della cute (telangectasia)
- infezioni fungine (nocardiosi, istoplasmosi, micosi da criptococco) ed herpes simplex disseminato
- debolezza muscolare, dolore e sensazione di formicolio (parestesia) nelle braccia e nelle gambe, gusto metallico, sintomi di meningite, quali grave mal di testa, nausea, vomito, rigidità del collo e offuscamento della coscienza (meningismo)
- infiammazione degli occhi e delle palpebre (congiuntivite)

Sono stati inoltre osservati i seguenti sintomi:

- infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni (vasculite allergica)
- febbre
- maggiore tendenza a contrarre infezioni (immunosoppressione)
- compromissione della guarigione di ferite, avvelenamento del sangue (sepsi)
- effusione pleurica (accumulo di liquidi tra le membrane dei polmoni), effusione pericardica (accumulo di liquido nello spazio pericardico), tamponamento pericardico (compromissione della capacità di riempimento del cuore, dovuta a un'effusione nel sacco cardiaco)
- infezioni opportunistiche (infiammazioni derivanti dalla compromissione delle reazioni di difesa immunologica), che possono avere conseguenze fatali
- riduzione del numero di anticorpi nel sangue (ipogammaglobulinemia).

### **Reazioni avverse nel sito di somministrazione**

Dopo aver iniettato metotressato in un muscolo, nel sito di iniezione possono verificarsi reazioni avverse locali (sensazione di bruciore) o danni (formazione di ascessi sterili, disgregazione del tessuto adiposo).

La somministrazione sottocutanea di metotressato ha dimostrato di essere ben tollerata a livello locale: finora sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali, il cui numero è diminuito in corso di trattamento.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

### **5. COME CONSERVARE ~~METOTRESSATO SANDOZ~~ZOLCOFROX**

Tenga ~~Metotressato Sandoz~~Zolcofrox fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ~~Metotressato Sandoz~~Zolcofrox dopo la data di scadenza, che è riportata sull'etichetta della siringa e sulla confezione, dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservi il contenitore nella confezione esterna di cartone, allo scopo di proteggerlo dalla luce.

Non conservi ~~Metotressato Sandoz~~Zolcofrox a temperature superiori a 3025°C.

Usi ~~Metotressato Sandoz~~Zolcofrox immediatamente dopo l'apertura.

Non usi ~~Metotressato Sandoz~~Zolcofrox se nota la presenza di particelle nella soluzione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. ALTRE INFORMAZIONI**

#### **Cosa contiene ~~Metotressato Sandoz~~Zolcofrox**

Il principio attivo è metotressato: 1 ml di soluzione iniettabile contiene 7,5 mg di metotressato (in forma di metotressato sodico).

1 siringa preriempita con 0,33 ml di soluzione iniettabile contiene 2,5 mg di metotressato

1 siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 7,5 mg di metotressato

1 siringa preriempita con 1,33 ml di soluzione iniettabile contiene 10 mg di metotressato

1 siringa preriempita con 2 ml di soluzione iniettabile contiene 15 mg di metotressato

1 siringa preriempita con 2,67 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di metotressato  
1 siringa preriempita con 3,33 ml di soluzione iniettabile contiene 25 mg di metotressato

Gli eccipienti sono: sodio cloruro, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Metotressato Sandoz Zolcofrox e contenuto della confezione**

Metotressato Sandoz Zolcofrox si presenta come una soluzione iniettabile limpida, di colore giallo, contenuta in una siringa preriempita trasparente (vetro di tipo I) con o senza graduazione (nel caso delle siringhe preriempite da 0,33 ml sempre senza graduazione) con tappo in gomma (bromobutile) e con ago da iniezioni e tampone di alcool per la pulizia della cute.

Dimensioni delle confezioni: 1, 4, 5, 10, siringhe preriempite contenenti 0,33 ml, 1 ml, 1,33 ml, 2 ml, 2,67 ml o 3,33 ml di soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**  
Sandoz S.p.A - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

**Produttore**

Ebewe Pharma GmbH NfG. KG – Mondseestrasse 11, 4866 Unterach - Austria  
(Produzione, confezionamento, controllo dei lotti)

Salutas Pharma GmbH - Otto- von- Guericke – Allee 1, 39179 Barleben – Germania  
(rilascio dei lotti)

**Questo prodotto medicinale è stato autorizzato negli stati membri dell'EEA con le seguenti denominazioni:**

Germania **MTX HEXAL FS 7,5 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze**

Danimarca Methotrexate Sandoz

Italia METOTRESSATO Sandoz Zolcofrox 7,5 mg/ml soluzione iniettabile

Slovacchia Metotrexat Sandoz 7,5 mg/ml injekčný roztok

Svezia Methotrexate Sandoz

Questo foglio illustrativo è stato approvato per l'ultima volta nel