

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolcofrox 7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

0,06 mmol (1,3 mg) di sodio per ogni siringa preriempita con 0.33 ml
0,17 mmol (4,0 mg) di sodio per ogni siringa preriempita con 1 ml
0,23 mmol (5,3 mg) di sodio per ogni siringa preriempita con 1.33 ml
0,35 mmol (8,0 mg) di sodio per ogni siringa preriempita con 2 ml
0,46 mmol (10,6 mg) di sodio per ogni siringa preriempita con 2.67 ml
0,58 mmol (13,3 mg) di sodio per ogni siringa preriempita con 3.33 ml

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, in siringa preriempita.

Soluzione limpida di colore giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Artrite reumatoide (AR) attiva in forma grave nei pazienti adulti
- Forme gravi poliartriche di artrite idiopatica giovanile (AIG) attiva, quando la risposta ai farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) è stata 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 artrite psoriasica grave.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zolcofrox viene iniettato una volta alla settimana, una posologia piuttosto insolita della quale il paziente deve essere esplicitamente informato! Si consiglia di stabilire per l'iniezione un giorno fisso della settimana conveniente.

In considerazione della ridotta funzionalità epatica e renale e delle scarse riserve di folati tipiche dei pazienti anziani, in questo gruppo di età deve essere adottato un dosaggio relativamente basso.

### Dosaggio nell'artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa (vedere paragrafo "Modo e durata della somministrazione").

A seconda dell'attività della malattia e se ben tollerata, la dose iniziale può essere aumentata gradualmente con incrementi di 2,5 mg. In genere non si deve superare una dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Dopo aver ottenuto il risultato terapeutico desiderato, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto, per quanto possibile, fino alla minima dose di mantenimento ancora efficace.

### Dosaggio nei bambini e negli adolescenti con forme poliartriche di artrite giovanile idiopatica

Il dosaggio raccomandato è di 10-15 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea alla settimana. Eccezionalmente, nei casi più refrattari, è possibile adottare un dosaggio più elevato, pari a 20-30 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea alla settimana, ma in questo caso è necessario sottoporre il paziente a controlli con maggiore frequenza.

Considerata la limitata disponibilità di dati sull'uso per via endovenosa nei bambini e negli adolescenti, la somministrazione parenterale deve essere limitata alle iniezioni sottocutanee e intramuscolari.

### Dosaggio nelle forme gravi 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.

La somministrazione può avvenire per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa (vedere paragrafo "Modo e durata della somministrazione").

Se i parametri di laboratorio non variano, la terapia deve essere continuata la settimana successiva con circa 7,5 mg.

La dose viene aumentata gradualmente (con incrementi di 5-7,5 mg alla settimana),

continuando a monitorare i parametri di laboratorio fino a raggiungere un risultato terapeutico ottimale. In generale non si deve superare un dosaggio settimanale pari a 25 mg di metotressato.

Dopo che è stato raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere gradualmente ridotta, per quanto possibile, fino alla minima dose di mantenimento ancora efficace nel singolo paziente.

#### Dosaggio in pazienti con compromissione renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio
> 50	100 %
20 - 50	50 %
< 20	Zolcofrox non deve essere usato

#### Pazienti con compromissione epatica

La somministrazione di metotressato deve essere effettuata con grande cautela, nei pazienti affetti da significativi disturbi del fegato, attuali o pregressi, specialmente se dovuti all'alcool. Se la bilirubina è >5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotressato è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### **Modo e durata della somministrazione**

Il medicinale è esclusivamente per uso singolo.

Il prodotto medicinale deve essere esaminato visivamente prima dell'uso e devono essere utilizzate solo soluzioni limpide e praticamente prive di particelle.

Zolcofrox può essere iniettato per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa; nei bambini e negli adolescenti solo per via sottocutanea o intramuscolare. Negli adulti la somministrazione endovenosa deve essere praticata come iniezione in bolo.

La durata complessiva del trattamento viene decisa dal medico.

#### Artrite reumatoide

La risposta alla terapia per l'artrite reumatoide è da attendersi dopo circa 4-8 settimane. I sintomi possono recidivare dopo la sospensione del trattamento.

#### Gravi forme di psoriasi

La risposta alla terapia appare generalmente dopo 2-6 settimane. Successivamente, la terapia viene continuata o interrotta a seconda del quadro clinico e delle variazioni dei parametri di laboratorio.

#### Nota speciale

Se si passa dalla somministrazione orale a quella parenterale, può essere necessario ridurre il dosaggio, a causa delle variazioni della biodisponibilità di metotressato dopo la somministrazione orale.

Può essere opportuno ricorrere a un'integrazione di acido folico, seguendo le linee guida attuali.

Qualsiasi contatto di metotressato con la pelle e la mucosa deve essere evitato! In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua!

### **4.3 Controindicazioni**

Metotressato non deve essere usato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo (metotressato) o a uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto medicinale
- disfunzioni renali (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min)
- grave compromissione della funzionalità epatica [bilirubina >5 mg/dl (85,5 µmol/l)]
- disfunzioni del sistema ematopoietico
- aumento del consumo di alcool
- immunodeficienza
- infezioni gravi
- ulcere del tratto gastrointestinale
- gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Durante la terapia con metotressato non si devono effettuare vaccinazioni con vaccini vivi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti con funzionalità renale compromessa devono essere trattati con metotressato solo con particolare cautela e a bassi dosaggi, a causa del ritardo con cui metotressato viene eliminato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di metotressato deve essere effettuata con grande cautela nei pazienti affetti da significativi disturbi del fegato, attuali o pregressi, in particolare se dovuti all'alcool.

I disturbi che provocano disidratazione, come vomito, diarrea o stomatite, possono aumentare la tossicità di metotressato, a causa degli elevati livelli dell'agente. In questi casi l'uso di metotressato deve essere sospeso fino alla cessazione dei sintomi.

Nei pazienti affetti da accumulo patologico di liquidi nelle cavità corporee (terzo spazio), come nel caso di ascite o effusioni pleuriche, l'emivita di eliminazione plasmatica di metotressato viene prolungata.

Particolare cautela è richiesta nei casi di diabete mellito insulino-dipendente, nonché in quelli di compromissione della funzionalità polmonare.

Inoltre, in presenza di un'infezione cronica latente (per esempio herpes zoster,

tubercolosi, epatite B o C), è necessario prestare particolare cautela, a causa della possibile attivazione.

Le lesioni psoriasiche possono aggravarsi in seguito ad un'irradiazione UV durante terapia con metotressato.

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

#### Uso nei pazienti anziani

I pazienti anziani devono inoltre essere monitorati con particolare attenzione per segni precoci di tossicità (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso nei bambini e negli adolescenti

Zolcofrox deve essere somministrato e controllato nei bambini e negli adolescenti solo da specialisti con sufficiente esperienza nella diagnosi e nel trattamento del disturbo reumatico implicato.

#### Note

Zolcofrox deve essere prescritto solo da medici con sufficiente esperienza nel trattamento con metotressato della malattia in questione. I pazienti devono essere chiaramente informati che la terapia deve essere praticata una volta alla settimana e devono conoscere tutti i possibili benefici e rischi (compresi i primi segni e sintomi di tossicità) del trattamento con metotressato. Inoltre devono anche essere informati circa la necessità di consultare immediatamente il medico se si manifestano sintomi di intossicazione, nonché quella di monitorare in seguito i suddetti sintomi di intossicazione (sottoponendosi pertanto anche agli esami di laboratorio del caso).

Zolcofrox può essere genotossico. Prima della somministrazione di metotressato deve essere confermata l'assenza di gravidanza. Nell'essere umano metotressato provoca embriotossicità, aborto e malformazioni fetali. Durante il periodo di somministrazione metotressato esercita effetti negativi sulla spermatogenesi e sulla oogenesi e può causare una riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili alla sospensione del trattamento. Durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo la sua sospensione, è necessario adottare un'efficace contraccezione da parte sia degli uomini sia delle donne. I possibili rischi di effetti sulla riproduzione devono essere discussi con i pazienti in età fertile; i loro partner devono altresì essere informati in modo adeguato (vedere paragrafo 4.6, "Gravidanza e allattamento").

Il contatto della pelle e delle mucose con metotressato deve essere evitato. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate immediatamente con acqua abbondante.

#### Esami di laboratorio e misure di sicurezza raccomandate

Prima di iniziare o di riprendere la terapia con metotressato dopo un periodo di interruzione è necessario sostenere i seguenti esami di laboratorio:

- emocromocitometria completa con conta differenziale di globuli rossi e piastrine

- enzimi epatici
- bilirubina
- albumina sierica
- radiografia del torace
- test di funzionalità renale
- se indicato dal punto di vista clinico, escludere tubercolosi ed epatite.

Durante la terapia (almeno una volta al mese durante i primi sei mesi e successivamente ogni tre mesi):

Ogni aumento del dosaggio richiede anche un analogo aumento della frequenza di monitoraggio.

1. Esame della bocca e della gola per eventuali alterazioni della mucosa.
2. Esame emocromocitometrico completo con conta differenziale di globuli rossi e piastrine. Anche a dosaggi apparentemente sicuri può verificarsi improvvisamente soppressione dell'emopoiesi provocata da metotressato. In presenza di un qualsiasi calo marcato della conta dei globuli bianchi o delle piastrine è necessario sospendere immediatamente il trattamento con il medicinale e iniziare un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere istruiti a riferire tutti i segni e sintomi indicativi di infezione. I pazienti che assumono contemporaneamente medicinali ematotossici (per esempio leflunomide) devono essere monitorati attentamente mediante conta plasmatica e delle piastrine.
3. Test di funzionalità epatica: particolare attenzione deve essere attribuita alla comparsa di tossicità epatica. In presenza di una qualsiasi anomalia nei test di funzionalità epatica, o nella biopsia epatica, oppure se questa si sviluppa in corso di terapia, il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto. Tali anomalie devono rientrare alla normalità entro due settimane, dopo di che il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico.

Verifica degli enzimi epatici nel siero: nel 13-20% dei pazienti sono stati riportati temporanei aumenti delle transaminasi corrispondenti a due o tre volte il limite superiore di normalità. Nel caso di un costante aumento degli enzimi epatici, è necessario considerare l'opportunità di ridurre il dosaggio o di sospendere la terapia.

A causa del suo effetto potenzialmente tossico sul fegato, durante il trattamento con metotressato non si devono assumere altri farmaci epatotossici, *a meno che non sia assolutamente necessario*, e il consumo di alcool deve essere evitato o fortemente ridotto (vedere paragrafo 4.5, "Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione"). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci epatotossici (per esempio leflunomide) si rende necessario un più attento monitoraggio degli enzimi epatici. Lo stesso accorgimento si applica anche alla somministrazione contemporanea di prodotti medicinali ematotossici (per esempio leflunomide).

Non vi è alcuna prova a sostegno della necessità di praticare una biopsia epatica allo scopo di monitorare la tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche. Al contrario, nel caso di un trattamento a lungo termine di gravi forme di psoriasi con Metotrexato Sandoz 7,5 mg/ml, il potenziale epatotossico del medicinale impone l'esecuzione di una biopsia del fegato.

Si è rivelato utile differenziare i pazienti con rischio di epatotossicità normale da quelli con rischio elevato.

a) Pazienti senza fattori di rischio

Secondo le attuali conoscenze mediche la biopsia epatica non è necessaria prima che si raggiunga un dosaggio cumulativo di 1,0-1,5 g.

b) Pazienti con fattori di rischio

Questi includono principalmente:

- anamnesi di abuso di alcool
- persistente aumento degli enzimi epatici
- anamnesi di epatopatia, inclusa epatite cronica B o C
- anamnesi familiare di epatopatia ereditaria e secondaria (possibilmente con minore rilevanza)
- diabete mellito
- adiposità
- anamnesi di esposizione a farmaci o prodotti chimici epatotossici.

Per questi pazienti si raccomanda una biopsia epatica, da praticarsi durante o poco dopo l'inizio della terapia con Zolcofrox 7,5 mg/ml. Poiché una piccola percentuale di pazienti interrompe la terapia per vari motivi dopo 2-4 mesi, la prima biopsia può essere rimandata a un periodo successivo a questa fase iniziale. La biopsia deve essere eseguita ogni qualvolta si ipotizza una terapia a lungo termine.

Dopo aver raggiunto una dose cumulativa di 1,0-1,5 g si raccomandano ripetute biopsie epatiche.

La biopsia epatica non è necessaria nei seguenti casi:

- pazienti anziani
- pazienti con una malattia in forma acuta
- pazienti con controindicazioni per la biopsia epatica (per esempio instabilità cardiaca, parametri di coagulazione del sangue alterati)
- pazienti con scarsa aspettativa di vita.

Può essere necessario aumentare la frequenza dei controlli:

- durante la fase iniziale del trattamento
- a ogni aumento del dosaggio
- in circostanze che comportano un più alto rischio di elevati livelli ematici di metotressato (per esempio disidratazione, alterazione della funzionalità renale, altri medicinali somministrati in concomitanza o ad elevati dosaggi, come i farmaci

antinfiammatori non-steroidi).

4. La funzionalità renale deve essere monitorata mediante test della funzionalità renale e analisi delle urine. Poiché metotressato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di insufficienza renale è da prevedersi un aumento delle concentrazioni seriche, che può provocare gravi effetti indesiderati. Nei casi in cui la funzionalità renale può essere compromessa (per esempio negli anziani), il monitoraggio deve avvenire con maggiore frequenza; questo vale in particolare quando viene somministrato contemporaneamente più di un prodotto medicinale, circostanza che può influenzare l'eliminazione di metotressato, provocare danni renali (per esempio con i farmaci antinfiammatori non-steroidi) o potenzialmente causare una compromissione della ematopoiesi. La disidratazione può egualmente accentuare la tossicità di metotressato.

5. Controllo del sistema respiratorio: è necessario prestare attenzione a eventuali sintomi di grave compromissione della funzione polmonare e, se necessario, praticare test di funzionalità polmonare. Un'eventuale affezione polmonare richiede una rapida diagnosi e la sospensione di metotressato. I sintomi polmonari (specialmente una tosse secca, non produttiva) o una polmonite aspecifica che si dovessero verificare durante la terapia con metotressato possono essere indicativi di una lesione potenzialmente pericolosa e richiedono l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine diagnostica. Sebbene clinicamente variabile, il tipico paziente affetto da malattia polmonare indotta da metotressato presenta sintomi quali febbre, tosse, dispnea, ipossiemia, e un infiltrato riscontrabile dalla radiografia del torace: in questi casi è necessario escludere un'infezione.

6. A causa dei suoi effetti sul sistema immunitario, metotressato può compromettere la risposta alle vaccinazioni e influenzare il risultato dei test immunologici. Particolare cautela è necessaria anche in presenza di infezioni croniche latenti (per esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C), a causa di una possibile attivazione.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'epatotossicità può aumentare durante il regolare consumo di alcool o dell'assunzione di farmaci epatotossici. I pazienti che devono assumere in concomitanza farmaci epatotossici (per esempio azatioprina, leflunomide, sulfasalazina, retinoidi) devono essere monitorati attentamente. Il regolare consumo di alcool deve essere evitato.

Salicilati, fenilbutazone, difenildantoina (= fenitoina), barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico spiazzano il metotressato dal legame con le proteine plasmatiche, aumentandone così la biodisponibilità e di conseguenza la tossicità (aumento indiretto del dosaggio).

In casi isolati le penicilline possono ridurre la clearance renale di metotressato: in questi casi può manifestarsi un aumento delle concentrazioni seriche di metotressato associato a tossicità ematologica e gastrointestinale.

Gli antibiotici orali, come tetracicline, cloramfenicolo, e gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili possono ridurre l'assorbimento intestinale di metotressato o influenzare la circolazione enteroepatica, inibendo la flora intestinale e il metabolismo di metotressato ad opera di tali batteri.

Probenecid e gli acidi organici deboli possono ridurre l'escrezione di metotressato e causare pertanto anche un aumento indiretto del dosaggio.

In caso di pre-trattamento con medicinali capaci di provocare reazioni avverse sul midollo osseo (per esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), deve essere tenuta in debita considerazione la possibilità di marcati disturbi dell'ematopoiesi (formazione del sangue).

La co-somministrazione di medicinali che causano carenza di folati (per esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo) può portare ad un aumento della tossicità di metotrexato. Particolare cautela è necessaria anche in caso di carenza pre-esistente di folato. Di contro, la somministrazione concomitante di medicinali contenenti acido folinico o preparati a base di vitamine può compromettere l'efficacia di metotrexato.

Nei pazienti che ricevono un basso dosaggio di metotressato, specie in quelli con compromissione 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.

Se Zolcofrox e i farmaci terapeutici di base (per esempio composti dell'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) vengono somministrati contemporaneamente, non è da prevedersi alcun aumento degli effetti tossici di metotressato.

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.

L'uso concomitante di metotrexato e teofillina può ridurre la clearance di teofillina. I livelli plasmatici di teofillina devono pertanto essere monitorati a intervalli regolari.

È stato osservato che la somministrazione concomitante di metotressato e omeprazolo ritarda l'escrezione renale di metotressato. In un caso riportato, la somministrazione concomitante di pantoprazolo ha comportato l'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossi-metotressato e anche la comparsa di mialgia e febbre ricorrente.

Durante la terapia con metotressato deve essere evitato il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bibite fredde a base di caffeina, tè nero), in quanto l'efficacia di metotressato può essere ridotta a causa dell'interazione tra metotressato e metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

L'uso concomitante di mercaptopurina e metotressato può aumentare la biodisponibilità di mercaptopurina, probabilmente a causa dell'inibizione della metabolizzazione di mercaptopurina.

A causa dei suoi possibili effetti sul sistema immunitario, metotressato può alterare la risposta alle vaccinazioni ed ai test (procedure immunologiche per determinare la reazione immunitaria). Nei pazienti trattati con metotressato deve essere evitata la vaccinazione con vaccini vivi.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'uso di metotressato in reumatologia e in dermatologia è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3), poiché metotressato ha dimostrato di essere teratogeno per l'uomo (malformazioni cranio-facciali, cardiovascolari e degli arti) e per quattro specie animali (vedere paragrafo 5.3). Le 42 gravidanze finora esposte hanno rivelato un rischio di malformazione pari a circa 1:14. Se invece la terapia con metotressato viene sospesa prima del concepimento, sono state osservate gravidanze normali.

Nelle donne in età fertile, è necessario escludere con certezza qualsiasi rischio di gravidanza adottando misure adeguate, per esempio effettuando un test di gravidanza prima di iniziare la terapia.

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

Se ciò nonostante durante questo periodo si verifica una gravidanza, il medico curante deve informare la paziente circa il rischio di effetti nocivi per il bambino associati al trattamento.

Poiché metotressato può essere genotossico, si consiglia a tutte le donne che desiderano entrare in gravidanza di consultare un centro di consulenza genetica, se possibile prima della terapia, mentre gli uomini (sempre prima di iniziare la terapia) dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di ricorrere alla conservazione dello sperma.

##### Allattamento

Metotressato viene secreto nel latte materno. Dopo una somministrazione di 22,5 mg al giorno è stato riscontrato un rapporto di concentrazione latte/plasma di 0,08: durante il periodo dell'allattamento il trattamento con metotressato è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3). Se durante il periodo di allattamento metotressato dovesse

diventare necessario, l'allattamento stesso deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

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

Zolcofrox può esercitare un'influenza da lieve a moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Poiché durante l'uso di metotressato possono verificarsi reazioni avverse che interessano il sistema nervoso, quali affaticamento, vertigini e sonnolenza, in alcuni casi isolati la capacità di guidare veicoli e/o utilizzare macchinari può risultare compromessa. Questo si applica tanto più nel caso di uso concomitante di metotressato e alcoolici.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse in genere dipendono dal dosaggio, dal modo d'uso e dalla durata del trattamento con metotressato. Poiché possono verificarsi reazioni avverse gravi in qualsiasi momento della terapia, anche a un dosaggio basso, è indispensabile

un regolare monitoraggio da parte del medico a brevi intervalli.

Se diagnosticata in tempo, la maggior parte delle reazioni avverse è reversibile.

Tuttavia, alcune delle gravi reazioni avverse descritte di seguito possono provocare, in casi estremamente rari, l'improvviso decesso del paziente.

Se si verificano reazioni avverse, il dosaggio deve essere ridotto, se necessario, in funzione della loro gravità e intensità e devono essere intraprese misure adeguate (vedere paragrafo 4.9, sezione "Misure terapeutiche da adottare in caso di sovradosaggio").

Nel caso venga ripresa, la terapia con metotressato deve essere continuata con cautela, solo dopo aver valutato attentamente la reale necessità della terapia e con una maggiore considerazione per una possibile recidiva della tossicità.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità, secondo la convenzione descritta di seguito.

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$  ma  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$  ma  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$  ma  $< 1/1000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ), non noti (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili).

#### **Patologie del sangue e del sistema linfatico**

Comuni: leucocitopenia, trombocitopenia, anemia

Non comuni: pancitopenia, agranulocitosi, ematopoiesi compromessa

Rari: anemia megaloblastica

Molto rari: gravi episodi di mielosoppressione, anemia aplastica

I primi segni di queste complicazioni potenzialmente letali possono essere: febbre, mal di gola, ulcerazioni della mucosa orale, disturbi similinfluenzali, intensa spossatezza, epistassi e

emorragie cutanee.

L'uso di metotressato deve essere interrotto immediatamente se la conta delle cellule ematiche diminuisce in modo significativo.

### **Patologie dell'apparato gastrointestinale**

Molto comuni: stomatite, dolore addominale, anoressia, nausea, vomito (in particolare entro le prime 24-48 ore dopo la somministrazione di metotressato)

Comuni: diarrea

Non comuni: ulcere ed emorragie gastrointestinali

Rari: enterite, gengivite, melena

Molto rari: ematemesi

Se si verificano diarrea o ulcerazioni nel cavo orale e nella faringe, può essere necessario interrompere il trattamento, a causa del rischio di perforazione gastrointestinale o di enterite emorragica.

### **Patologie renali e delle vie urinarie**

Non comuni: infiammazione e ulcerazioni (ulcere) nell'area della vescica urinaria (con possibile ematuria) o della vagina, disuria

Rari: azotemia, disturbi mestruali, oligospermia transitoria

Molto rari: perdita della libido, impotenza, difficoltà di ovogenesi o spermatogenesi.

Sono stati inoltre registrati casi di proteinuria.

Poiché metotressato viene escreto in prevalenza attraverso i reni, in caso di insufficienza renale sono da attendersi elevate e persistenti concentrazioni seriche, che possono dare origine a gravi reazioni avverse, dalla compromissione della funzionalità renale fino all'insufficienza renale acuta.

In corso di terapia con Zolcofrox, può svilupparsi un'esacerbazione della funzionalità renale, con un aumento di alcuni valori di laboratorio (creatinina, urea e acido urico nel siero).

### **Patologie epatobiliari**

Molto comuni: aumento degli enzimi epatici (ALAT [GPT], ASAT [GOT]) e dei valori della fosfatasi alcalina e della bilirubina

Non comuni: metamorfosi steatosica, fibrosi epatica cronica e cirrosi epatica (in questi casi, anche quando monitorati regolarmente, sono comuni valori normali degli enzimi epatici), diminuzione dei livelli serici di albumina

Rari: epatotossicità, epatite acuta

Molto rari: riattivazione dell'epatite cronica, necrosi epatica acuta, collasso epatico acuto, insufficienza epatica.

Inoltre sono stati osservati episodi di infezioni, comprese polmonite e infezioni opportunistiche, parzialmente letali.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Comuni: complicazioni polmonari sulla base di polmonite interstiziale, alveolite, che può portare alla morte indipendentemente dal dosaggio e dalla durata del trattamento con metotressato (vedere paragrafo 4.4). I sintomi più tipici possono essere: malessere generale, tosse secca (non produttiva), dispnea (fino alla dispnea a riposo), dolore toracico, febbre. Se si sospettano queste complicazioni, il trattamento con Zolcofrox deve essere interrotto immediatamente.

Non comuni: fibrosi polmonare

Rari: faringite, arresto respiratorio

Molto rari: polmonite da *Pneumocystis carinii*, distress respiratorio, asma bronchiale e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Inoltre sono stati osservati casi di infezioni, compresa polmonite.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Comuni: esantema (arrossamento della pelle), eritema (rash cutaneo), prurito

Non comuni: orticaria, fotosensibilità (ipersensibilità della cute alla luce), iperpigmentazione della pelle, alopecia (perdita dei capelli); aumento dei nodi reumatici, herpes zoster, erosioni dolorose della placca psoriasica; inoltre, come gravi sintomi di tossicità: vasculite o estese eruzioni cutanee erpetiformi (infiammazione di un vaso sanguigno), sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)

Rari: aumento della pigmentazione delle unghie, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme

Molto rari: foruncolosi, telangectasia, paronichia acuta

Inoltre sono stati segnalati casi di nocardiosi, istoplasmosi, micosi da criptococco ed herpes simplex disseminato.

### **Patologie del sistema nervoso**

Comuni: cefalea, stanchezza, sonnolenza

Non comuni: vertigini, confusione, depressione, crisi epilettiche

Rari: disopia grave, alterazioni dell'umore

Molto rari: dolore, miastenia o parestesia (formicolio) nelle estremità, disgeusia (gusto metallico), crisi epilettiche, meningismo, paralisi, emesi, meningite asettica acuta con meningismo.

### **Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Non comuni: artralgia, mialgia, osteoporosi

Rari: fratture causate da esercizio.

### **Altre reazioni avverse**

Non comuni: reazioni allergiche gravi che possono progredire a shock anafilattico; insorgenza di linfoma che in alcuni casi è regredito dopo la sospensione della terapia con metotressato. In uno studio più recente non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza dei linfomi durante il trattamento con metotressato. Se si verificano casi di

linfoma, è necessario interrompere prima il trattamento con metotressato e iniziare poi una terapia adeguata, solo se il linfoma non regredisce.

Rari: gengivite, ipotensione, nonché eventi tromboembolici (che comprendono trombosi arteriosa, trombosi cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica ed embolia polmonare)

Molto rari: congiuntivite

Sono stati inoltre osservati i seguenti effetti:

Vasculite allergica, febbre; immunosoppressione (aumento della diatesi alle infezioni), sepsi, difficoltà di cicatrizzazione, effusione pleurica, effusione pericardica, tamponamento pericardico, ipogammaglobulinemia.

#### **Reazioni avverse durante l'uso intramuscolare/sottocutaneo di metotressato**

Dopo l'uso intramuscolare di metotressato, nel sito di iniezione possono verificarsi reazioni avverse locali (sensazione di bruciore) o danni (formazione di ascessi sterili, disgregazione del tessuto adiposo).

La somministrazione di metotressato per via sottocutanea viene ben tollerata a livello locale; finora sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali, il cui numero è diminuito in corso di trattamento.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### **a) Sintomi di sovradosaggio**

L'esperienza post marketing ha dimostrato che il sovradosaggio con metotressato si è verificato in genere dopo l'uso orale, ma anche dopo la somministrazione per via endovenosa o intramuscolare.

Nelle segnalazioni riguardanti il sovradosaggio orale il dosaggio settimanale era stato erroneamente interpretato come dosaggio quotidiano (come dosaggio complessivo o suddiviso in più dosi singole). I sintomi dovuti al sovradosaggio orale riguardano prevalentemente il sistema ematopoietico e quello gastrointestinale (si sono verificate per esempio leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, mielosoppressione, mucosite, stomatite, ulcere della bocca, nausea, vomito, ulcere gastrointestinali ed emorragie gastrointestinali). In alcuni casi non si è manifestato alcun segno di intossicazione. Sono stati riportati decessi avvenuti in seguito a un sovradosaggio: in questi casi sono stati osservati anche sepsi, shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica (vedere paragrafo 4.8).

#### **b) Misure terapeutiche da adottare in caso di sovradosaggio**

Come antidoto specifico per neutralizzare le reazioni avverse di tipo tossico a metotressato è possibile usare calcio folinato. A bassi dosaggi di metotressato, se i leucociti diminuiscono si possono per esempio iniettare il più presto possibile 6-12 mg di calcio folinato per via endovenosa o intramuscolare, ripetendo l'iniezione diverse volte (almeno 4) con il medesimo dosaggio e a intervalli di 3-6 ore. Nel caso invece di un sovradosaggio massivo, può essere necessario ricorrere all'idratazione e

all'alcalinizzazione delle urine, per evitare la precipitazione di metotressato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. L'eliminazione di metotressato non viene migliorata né dall'emodialisi standard né dalla dialisi peritoneale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti immunosoppressivi; analoghi dell'acido folico  
Codice ATC: L04AX03; L01BA01

Come analogo dell'acido folico, metotressato appartiene alla serie degli antimetaboliti. Esso inibisce competitivamente l'enzima diidrofolato reductasi e inibisce la sintesi del DNA e dell'RNA.

Non è ancora stato chiarito se l'efficacia di metotressato nella poliartrite cronica sia basata su un effetto antiflogistico o immunosoppressivo.

Nella psoriasi, il tasso di produzione di cellule epiteliali nella pelle aumenta di molto rispetto alla cute normale. Questa differenza nei tassi di proliferazione costituisce la base di utilizzo di metotressato per il controllo della psoriasi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito a somministrazione orale, metotressato viene assorbito nel tratto gastrointestinale. In caso di somministrazione a basso dosaggio (dosi comprese tra 7,5 e 80 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), la biodisponibilità media è di circa il 70%, ma sono possibili considerevoli variazioni intraindividuali e interindividuali (25-100%). Le massime concentrazioni seriche vengono raggiunte dopo 1-2 ore.

La biodisponibilità delle iniezioni sottocutanea, endovenosa e intramuscolare è comparabile.

Il legame di metotrexato con le proteine plasmatiche è pari a circa il 50%. Durante la distribuzione la sostanza si accumula principalmente nel fegato, nei reni e nella milza in forma di poliglutammati, che possono essere parzialmente ritenuti per settimane o mesi. A bassi dosaggi metotressato passa nel liquor solo in quantità minime, mentre a dosaggi elevati (300 mg/kg di peso corporeo) sono state misurate concentrazioni liquorali tra 4 e 7 µg/ml. Nei ratti e nelle scimmie metotressato attraversa la barriera placentare.

L'emivita media è pari a 6-7 ore, ma sono possibili considerevoli variazioni (3-17 ore). Nei pazienti affetti da accumulo di liquidi nelle cavità corporee (terzo spazio), come ascite o effusioni pleuriche, l'emivita di metotressato può aumentare fino a quattro volte. Circa il 10% della dose somministrata di metotressato viene metabolizzato per via intraepatica. Il metabolita principale è 7-idrossi-metotressato.

Metotressato viene eliminato in forma prevalentemente immodificata per via renale mediante filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5-20% di metotressato e l'1-5% di 7-idrossi-metotressato vengono eliminati attraverso la bile. Si verifica inoltre una pronunciata circolazione enteroepatica.

Se la funzionalità renale è compromessa, è lecito attendersi un ritardo nell'eliminazione, che può provocare gravi reazioni avverse. È stata identificata una correlazione diretta tra la clearance di metotressato e quella della creatinina endogena. A oggi non è nota alcuna compromissione dell'escrezione in caso di insufficienza epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità cronica

Gli studi di tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno mostrato effetti tossici nella forma di lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

#### Potenziale mutagenico e carcinogenico

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno evidenziato alcuna prova di un potenziale carcinogenico di metotressato. *In vitro* e *in vivo* metotressato induce mutazioni genetiche e cromosomiche. Si sospetta altresì un effetto mutagenico nell'uomo.

#### Tossicologia riproduttiva

Sono stati individuati effetti teratogeni in quattro specie (ratti, topi, conigli, gatti). Nelle scimmie Rhesus non si sono verificate malformazioni comparabili all'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Usare immediatamente dopo l'apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,33 ml, 1 ml, 1,33 ml, 2 ml, 2,67 ml o 3,33 ml di soluzione iniettabile, contenuta in una siringa preriempita (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.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Eventuali materiali di scarto o quantità di prodotto non utilizzato devono essere smaltite nel rispetto delle vigenti normative locali.

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

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

### **Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 2,5 mg/0,33ml  
AIC n. 038826018/M (in base 10) 150W12 (in base 32)

### **Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 2,5 mg/0,33ml  
AIC n. 038826020/M (in base 10) 150W14 (in base 32)

### **Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 2,5 mg/0,33ml  
AIC n. 038826032/M (in base 10) 150W1J (in base 32)

### **Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 15 mg/2 ml  
AIC n. 038826145/M (in base 10) 150W51 (in base 32)

### **Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 2,5 mg/0,33ml

AIC n. 038826044/M (in base 10) 150W1W (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 7,5 mg/ml

AIC n. 038826057/M (in base 10) 150W29 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 7,5 mg/ml

AIC n. 038826069/M (in base 10) 150W2P (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 7,5 mg/ml

AIC n. 038826071/M (in base 10) 150W2R (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 7,5 mg/ml

AIC n. 038826083/M (in base 10) 150W33 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 10mg/1,33 ml

AIC n. 038826095/M (in base 10) 150W3h (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 10 mg/1,33 ml

AIC n. 038826107/M (in base 10) 150W3V (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 10 mg/1,33 ml

AIC n. 038826119/M (in base 10) 150W47 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 10 mg/1,33 ml

AIC n. 038826121/M (in base 10) 150W49 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 15 mg/2 ml

AIC n. 038826133/M (in base 10) 150W4P (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 15 mg/2 ml  
AIC n. 038826158/M (in base 10) 150W5G (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 15 mg/2 ml  
AIC n. 038826160/M (in base 10) 150W5J (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 20 mg/2,67 ml  
AIC n. 038826172/M (in base 10) 150W5W (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 20 mg/2,67 ml  
AIC n. 038826184/M (in base 10) 150W68 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 20 mg/2,67 ml  
AIC n. 038826196/M (in base 10) 150W6N (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 20 mg/2,67 ml  
AIC n. 038826208/M (in base 10) 150W70 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 25 mg/3,33 ml  
AIC n. 038826210/M (in base 10) 150W72 (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 25 mg/3,33 ml  
AIC n. 038826222/M (in base 10) 150W7G (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 25 mg/3,33 ml  
AIC n. 038826234/M (in base 10) 150W7U (in base 32)

**Confezione**

“7,5 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 25 mg/3,33 ml  
AIC n. 038826246/M (in base 10) 150W86 (in base 32)

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE: Nov 2011**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Nov 2011**

Agenzia Italiana del Farmaco