

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METOTREXATO SANDOZ 10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di metotrexato.

Ogni flaconcino da 5 ml di concentrato contiene 50 mg di metotrexato.

Ogni flaconcino da 50 ml di concentrato contiene 500 mg di metotrexato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione trasparente di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il metotrexato è indicato per il trattamento di diverse patologie tumorali quali leucemia linfatica acuta (LLA) e carcinoma della mammella.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con il metotrexato deve essere avviato direttamente o sotto la supervisione di un medico che abbia una consistente esperienza nell'utilizzo delle terapie citostatiche.

Il metotrexato può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa, intrarteriosa o intratecale.

La dose è solitamente calcolata per m² di superficie corporea.

La terapia di salvataggio con calcio folinato è necessaria quando il metotrexato è somministrato a dosaggi superiori a 500 mg/m² di superficie corporea e deve essere presa in considerazione con la somministrazione di dosi pari a 100 mg-500 mg/m² di superficie corporea.

Di norma, la prima dose di calcio folinato è di 15 mg (6-12 mg/m²) da somministrare in 12-24 ore (24 ore al più tardi) dopo l'inizio dell'infusione di metotrexato. La stessa dose è somministrata ogni 6 ore nell'arco di 72 ore. Dopo numerose dosi somministrate per via parenterale si può passare alla terapia per via orale.

Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotrexato, è necessario misurare il livello di metotrexato residuo.

Qualora il livello di metotrexato residuo sia > 0,5 µmol/l potrebbe essere necessario attuare un'intensificazione del regime del farmaco di salvataggio.

Oltre alla somministrazione di calcio folinato, deve essere assicurata la pronta escrezione del metotrexato tramite

- mantenimento di un'elevata diuresi (idratazione adeguata)
- alcalinizzazione delle urine (ad es. con bicarbonato di sodio all'8,4%).

La funzionalità renale deve essere monitorata attraverso misurazioni quotidiane della creatinina sierica.

Per informazioni più dettagliate, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del calcio folinato.

Qualora si manifestino segni di leucopenia, si consiglia la sospensione temporanea del metotrexato.

I regimi terapeutici elencati di seguito costituiscono unicamente degli esempi.

Leucemia linfatica acuta.

- 3,3 mg/m² in associazione con altri agenti citostatici in monosomministrazione giornaliera per 4-6 settimane.
- 2,5 mg/kg ogni due settimane.
- Terapia di mantenimento con 30 mg/m²/settimana.
- 20 mg/m² in associazione con altri agenti citostatici una volta la settimana.

Nei pazienti pediatrici:

- sono state impiegate in maniera sequenziale dosi massime di 8000 mg/m² per via endovenosa (con successiva somministrazione di acido folinico) per il consolidamento della remissione e per la terapia di mantenimento. La terapia orale con dosi fino a 20 mg/m²/settimana è impiegata insieme alla somministrazione endovenosa e la profilassi per via intratecale a livello del SNC (vedere di seguito) come terapia di mantenimento.

Nei pazienti adulti:

- La terapia di mantenimento con l'associazione POMP sequenziale (mercaptopurina, vincristina, metotrexato e prednisione) e la profilassi intratecale a livello del SNC (vedere sotto) con il metotrexato è una pratica abituale. In caso di recidiva è possibile tentare la terapia con metotrexato ad alto dosaggio.

Cancro della mammella:

- 40 mg/m² e.v. in associazione con altri agenti citostatici il giorno 1 oppure 1 e 3 oppure 1 e 8 oppure 3 volte l'anno.
- Il metotrexato è parte del regime chemioterapico CMF nell'ambito del quale è somministrato abitualmente alla dose di 40 mg e.v. i giorni 1 e 8. Il trattamento è poi ripetuto ad intervalli di 3 settimane.

Pazienti con insufficienza renale

Il metotrexato deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. La dose deve essere corretta come segue:

Clearance della creatinina (ml/min)	% della dose da somministrare
> 50	100%
20 - 50	50%
< 20	metotrexato non deve essere usato

Pazienti con insufficienza epatica

Il metotrexato 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 metotrexato è controindicato in presenza di valori della bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Anziani

Nei soggetti anziani deve essere considerata la possibilità di una riduzione del dosaggio a causa della ridotta funzionalità epatica e renale e della minore riserva di folati che accompagna l'invecchiamento.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica (vedere il paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- Insufficienza renale (clearance della creatinina < 20 ml/minuto, vedere il paragrafo 4.2).
- Discrasie ematiche preesistenti, quale ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o significativa anemia.
- Gravi infezioni acute o croniche quali tubercolosi e HIV.
- Ulcerazioni del cavo orale e accertata ulcera gastrointestinale in fase attiva
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I soggetti in terapia devono essere adeguatamente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di un effetto tossico del farmaco o eventuali eventi avversi. Il metotrexato, pertanto, deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate anche nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o persino fatali, il paziente deve essere informato in maniera completa dei rischi connessi alla terapia e delle misure di sicurezza raccomandate. Deve essere considerato, in ogni caso, che i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità e in particolare della soppressione midollare.

È stato documentato che nell'uomo il metotrexato è causa d'infertilità, oligospermia, alterazioni del ciclo *mestruale* e amenorrea sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la conclusione della stessa e può inoltre avere effetti embriotossici ed indurre aborti e malformazioni fetali. In considerazione di questi effetti, pertanto, è necessario che con i pazienti in età fertile siano discussi i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione (vedere il paragrafo 4.6).

Controlli e misure di sicurezza raccomandati

Prima dell'avvio della terapia o alla ripresa della stessa dopo un periodo d'interruzione:

esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test di funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere tubercolosi ed epatite.

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

se il farmaco viene somministrato ad un dosaggio più elevato, valutare la possibilità d'intensificare il monitoraggio.

- Ispezione della cavità orale e della gola per eventuali alterazioni mucosali.
- Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica. La soppressione dell'emopoiesi indotta dal metotrexato può manifestarsi in maniera improvvisa e a dosaggi apparentemente sicuri. Nell'eventualità di qualsiasi calo significativo della conta piastrinica o leucocitaria, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e instaurare una terapia di supporto adeguata. Ai pazienti deve inoltre essere indicato di riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi che facciano sospettare la presenza di un'infezione. Nei soggetti sottoposti a concomitante terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere effettuati attenti controlli della conta ematica e piastrinica.
- *Test di funzionalità epatica* È necessario prestare particolare attenzione all'instaurarsi di un'eventuale tossicità epatica. Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino in corso di terapia, alterazioni dei risultati degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica. Tali alterazioni dovrebbero rientrare nei parametri di normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del merito curante. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se i test ematochimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III siano in grado di individuare un'eventuale epatotossicità. Questa valutazione deve distinguere i pazienti senza fattori di rischio dai pazienti con fattori di rischio, quali storia clinica di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e storia clinica d'esposizione significativa a prodotti chimici o farmaci epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.
Monitoraggio degli enzimi epatici nel siero: sono stati segnalati, con una frequenza del 13-20%, aumenti transitori delle transaminasi a livelli due o tre volte superiori al limite di normalità. Nell'eventualità di un incremento costante degli enzimi epatici, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della terapia.
A causa dei potenziali effetti tossici a carico del fegato, durante la terapia con metotrexato non devono essere somministrati altri farmaci che possono compromettere la funzionalità epatica *a meno che non siano chiaramente necessari* e deve inoltre essere evitato o fortemente ridotto il consumo di alcol (vedere il paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci epatotossici (ad es. leflunomide) è necessario effettuare un

controllo più rigoroso degli enzimi epatici, Le medesime precauzioni devono essere prese nel caso di somministrazione di concomitanti terapie ematotossiche.

- La *funzionalità renale* deve essere attraverso analisi delle urine e test della funzionalità dei reni. Poiché il metotrexato è eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di un'insufficienza renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni che può produrre gravi effetti indesiderati. Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es. nei pazienti anziani) è necessario effettuare un monitoraggio più ravvicinato e ciò vale, in particolare, nell'eventualità della co-somministrazione di farmaci caratterizzati da un effetto sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare un danno renale (ad es. i farmaci antinfiammatori non steroidei) o che possono potenzialmente indurre alterazioni ematopoietiche. Anche la disidratazione può potenziare la tossicità del metotrexato. Si raccomanda l'alcalinizzazione delle urine e l'induzione di una diuresi elevata.
- *Apparato respiratorio.* Può manifestarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica; sono stati inoltre segnalati decessi. Dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva) e febbre costituiscono la sintomatologia tipica della patologia, per la quale i pazienti devono essere controllati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono inoltre essere informati del rischio di polmonite ed avvisati di contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea. Nei soggetti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate delle indagini complete (tra cui una radiografia del torace) per escludere la presenza d'infezioni. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal farmaco, deve essere avviato un trattamento con cortisonici e la somministrazione del metotrexato non deve essere ripresa. La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del trattamento con metotrexato. La polmonite può insorgere indipendentemente dai dosaggi utilizzati.
- A causa dell'effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta alle vaccinazioni e alterare i risultati dei test immunologici. Particolare cautela si richiede anche in presenza d'infezioni croniche inattive (ad esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di una possibile attivazione. La vaccinazione concomitante con vaccini vivi, pertanto, non deve essere effettuata.
- Nei pazienti che assumono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni, nel qual caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario avviare una terapia citotossica.
- I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.
- La diarrea e la stomatite ulcerativa possono essere effetti tossici del farmaco e richiedono l'interruzione della terapia, in caso contrario possono verificarsi enterite emorragica e decesso per perforazione intestinale.
- I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti acido folico, acido folinico o loro derivati possono diminuire l'efficacia del metotrexato.
- L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa degli insufficienti dati di efficacia e sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti (vedere il paragrafo 4.2)
- *Tossicità cutanea:* a causa del rischio di fototossicità il paziente deve evitare l'esposizione alla luce del sole e alle lampade solari.
- *Terapia ad alto dosaggio:* durante la terapia ad alto dosaggio deve essere somministrato contemporaneamente acido folinico. La concentrazione sierica di metotrexato è un valido indicatore di quanto debba essere protratta la terapia con acido folinico. Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotrexato, è necessario misurare il livello di metotrexato residuo. Se il livello di metotrexato residuo è $< 0,5 \mu\text{mol/l}$ non è necessario alcun trattamento aggiuntivo con acido folinico.

Questo medicinale ha un contenuto di sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per ml, ovvero è praticamente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metotrexato è abitualmente utilizzato in associazione con altri farmaci citostatici. Si può prevedere una tossicità aggiuntiva durante la chemioterapia d'associazione con farmaci caratterizzati dallo stesso effetto farmacologico, soprattutto per quanto concerne l'inibizione midollare e la tossicità renale, gastrointestinale e polmonare (vedere il paragrafo 4.4).

Negli esperimenti animali, gli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante ai pazienti affetti da artrite reumatoide, non è stato osservato alcun aumento delle reazioni avverse. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci, quindi, può essere continuato anche in corso di terapia con metotrexato, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri farmaci epatotossici aumenta la probabilità di effetti epatotossici del metotrexato.

I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere sottoposti a rigorosa sorveglianza per via di un potenziale aumento dell'epatotossicità. E' indispensabile, inoltre, che durante la somministrazione del metotrexato sia evitato il consumo di alcolici.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, farmaci anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita del 5-fluorouracile).

Farmaci quali salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico rimpiazzano il metotrexato nel legame con l'albumina sierica, accrescendone in tal modo la biodisponibilità (incremento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici **deboli** possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguente innalzamenti indiretti della dose.

Gli antibiotici come penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina possono, in casi singoli, ridurre la clearance renale del metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del farmaco con la possibile contemporanea manifestazione di tossicità ematologica e gastrointestinale.

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

In caso di (pre-)trattamento con farmaci con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), si deve considerare il rischio di marcate compromissioni del sistema emopoietico durante la terapia con metotrexato.

La somministrazione concomitante di farmaci che provocano carenza di folati (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo) può accrescere la tossicità del metotrexato, per cui il farmaco deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con deficit accertato di acido folico. D'altro canto, la somministrazione contemporanea di farmaci contenenti acido folinico o di preparati vitaminici a base di acido folico o suoi derivati può ridurre l'efficacia del metotrexato.

In generale, durante la somministrazione concomitante di metotrexato e terapie di base (ad esempio, composti a base di oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina), non è prevedibile un aumento della tossicità del metotrexato.

Inibitori della pompa protonica.

La somministrazione contemporanea di inibitori della pompa protonica come omeprazolo o pantoprazolo può comportare delle interazioni: la co-somministrazione di metotrexato e omeprazolo ha indotto un ritardo

dell'eliminazione renale del metotrexato. In associazione con il pantoprazolo, invece, si è registrata in un caso un'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con comparsa di mialgia e tremore o.

Benché l'uso concomitante di sulfasalazina possa accrescere l'efficacia del metotrexato giacché la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati, questi sono stati osservati soltanto in singoli pazienti in numerosi studi.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante con metotrexato, è bene tenere sotto controllo la concentrazione ematica della teofillina.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'efficacia del metotrexato può essere ridotta dalle possibili interazioni tra il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può accrescere il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce, inoltre, un aumento dei livelli plasmatici di mercaptopurine, pertanto, l'uso concomitante di tali sostanze potrebbe richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Soprattutto in caso d'interventi di chirurgia ortopedica, in cui il rischio d'infezioni è elevato, si impone cautela nell'associazione del metotrexato con agenti immunomodulanti.

È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato nell'associazione con altri agenti citostatici.

In conseguenza del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test immunologici (procedure immunologiche per il rilevamento della reazione immunitaria): durante la terapia con metotrexato, quindi, non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere il paragrafo 4.3).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione di metotrexato è controindicata in gravidanza (vedere il paragrafo 4.3). Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere il paragrafo 5.3). Il metotrexato ha dimostrato un effetto teratogeno nell'uomo e sono stati inoltre segnalati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha fatto registrare un'aumentata incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico delle estremità), mentre quando la somministrazione del metotrexato è stata interrotta prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale.

Nelle donne in età fertile la possibilità di una gravidanza in atto deve essere esclusa con certezza tramite l'impiego di misure adeguate, ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia. È necessario pertanto che durante la somministrazione del metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e che tutti i soggetti in età fertile (maschi e femmine) facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (vedere il paragrafo 4.4). Qualora, tuttavia, si verifichi una gravidanza durante il periodo di trattamento, occorre consultare un medico sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino associati alla terapia con metotrexato.

Poiché il metotrexato può essere genotossico, è consigliabile che tutte le donne che desiderano avviare una gravidanza, effettuino un consulto presso un centro di consulenza genetica, possibilmente già prima dell'inizio del trattamento, mentre i soggetti di sesso maschile devono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima dell'inizio della terapia.

Allattamento

Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può avere effetti tossici sul lattante, la sua somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere il paragrafo 4.3). Qualora si renda necessario somministrare il farmaco durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'avvio della terapia.

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

Il trattamento con metotrexato può indurre la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali affaticamento e confusione. L'influenza del metotrexato sulla capacità guidare veicoli e usare macchinari è di grado lieve o moderato.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati e la loro entità dipendono dal dosaggio e dalla frequenza con cui il metotrexato è somministrato. Tuttavia, giacché effetti indesiderati severi possono insorgere anche a dosaggi ridotti, è imperativo sottoporre i pazienti a controlli medici regolari a intervalli ravvicinati.

Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati, se riconosciuti tempestivamente, sono transitori. Nell'eventualità della comparsa di tali effetti, in ogni caso, è necessario ridurre il dosaggio o sospendere la terapia e devono essere prese contromisure adeguate (vedere il paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere quindi ripresa con cautela valutando attentamente la necessità del trattamento e rivolgendo una maggiore attenzione alla possibilità di una ricomparsa della tossicità.

La frequenza degli eventi avversi riportata nella tabella è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono forniti nella successiva tabella.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli **effetti indesiderati** che possono manifestarsi sono i seguenti.

dopo la somministrazione del metotrexato per via intramuscolare, talvolta possono manifestarsi localmente effetti indesiderati (sensazione di bruciore) o lesioni (formazione di ascesso sterile, distruzione del tessuto adiposo), in corrispondenza del sito di iniezione.

	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari
Infezioni e infestazioni*					Sepsi, infezioni opportunistiche (talvolta fatali), infezioni causate dal citomegalovirus
Patologie cardiache				Pericardite, effusione pericardica, tamponamento cardiaco	
Patologie del sistema emolinfopoietico*		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia.	Pancitopenia, agranulocitosi, patologie emopoietiche.	Anemia megaloblastica.	Decorso severo della depressione midollare, anemia aplastica. Linfadenopatia, disturbi linfoproliferativi (parzialmente reversibili), eosinofilia e neutropenia.
Disturbi del sistema immunitario*					Immunosoppressione Ipogammaglobulinemia.
Disturbi psichiatrici					Insonnia
Patologie del sistema nervoso*		Cefalea, stanchezza, sonnolenza	Vertigini, confusione, depressione, convulsioni.	Disturbi visivi gravi, alterazioni dell'umore.	Dolore, astenia muscolare o parestesia degli arti, alterazioni del gusto (sapore metallico), meningismo (paralisi, vomito), meningite asettica acuta.
Patologie dell'occhio				Disturbi della vista	Congiuntivite, retinopatia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi).			Casi singoli di linfoma, in un certo numero di casi regrediti una volta sospeso il trattamento con il metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato accresca l'incidenza dei linfomi.		
Patologie vascolari				Ipotensione, episodi tromboembolici (ivi incluse trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica, embolia polmonare).	

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Complicanze polmonari dovute a polmonite/alveolite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata della terapia con metotrexato). Sintomi tipici possono essere: malessere generale, tosse secca, irritativa, affanno fino a dispnea in condizione di riposo, dolore toracico, febbre. In caso di sospetta insorgenza di tali complicanze, il trattamento con metotrexato deve essere sospeso immediatamente e deve essere esclusa la presenza di infezioni (compresa la polmonite).	Fibrosi polmonare.	Faringite, apnea, asma bronchiale.	Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> , affanno, malattia ostruttiva cronica polmonare. Infezioni, inclusa polmonite. Effusione pleurica
Patologie gastrointestinali*	Perdita d' appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione delle mucose del cavo orale e della gola (soprattutto entro le prime 24-48 ore dalla somministrazione del metotrexato). Stomatite, dispepsia.	Diarrea (soprattutto durante le prime 24-48 ore dalla somministrazione del metotrexato).	Ulcere ed emorragie gastrointestinali.	Enterite, melena. Gengivite, malassorbimento.	Ematemesi, megacolon tossico.
Patologie epatobiliari	Innalzamento degli enzimi epatici (ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina).		Sviluppo di atosi, fibrosi e cirrosi epatiche (si manifestano frequentemente nonostante enzimi epatici, controllati periodicamente, entro i limiti di	Epatite acuta e epatotossicità.	Riattivazione di un'epatite cronica, degenerazione epatica acuta. Sono state osservate, inoltre, epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (vedere anche le note riguardanti la biopsia epatica al paragrafo 4.4).

			normalità), metabolismo di tipo diabetico, diminuzione dell'albumina sierica.		
--	--	--	--	--	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema, eritema, prurito.	Orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della cute, caduta dei capelli, aumento dei noduli reumatici, herpes zoster, lesioni dolorose delle placche psoriasiche, reazioni tossiche severe: vasculite, eruzione cutanea erpetiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).	Marcate modificazioni pigmentarie delle unghie, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose .	Paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia. Sono state osservate, inoltre, nocardiosi, istoplasma e micosi criptococcica, ed herpes simplex disseminato. Vasculite allergica, idroadenite
Ossa, tessuto connettivo e apparato muscolo-scheletrico			Artralgia, mialgia, osteoporosi	Fratture da stress	
Patologie renali e urinarie			Infiammazione e ulcere della vescica (talvolta con ematuria), disuria.	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.	Proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni allergiche gravi che evolvono in shock anafilattico.		Febbre, alterazione del processo riparativo delle ferite.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infiammazione e ulcerazione vaginale.		Perdita della libido, impotenza, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale, perdite vaginali, infertilità.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale. I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, mucosite, stomatite, ulcerazione del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie gastrointestinali. In alcuni soggetti i segni del sovradosaggio non si sono, tuttavia, manifestati.

Sono stati segnalati decessi conseguenti a sepsi, casi di shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

Trattamento

Il calcio folinato è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti indesiderati tossici del metotrexato.

Nei casi di sovradosaggio accidentale deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore alla dose tossica del metotrexato, continuando la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a 10^{-7} mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massivo può essere necessario ricorrere ad idratazione e ad alcalinizzazione delle urine per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi standard o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata descritta, invece, con emodialisi intermittente acuta eseguita con un dializzatore ad alto flusso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Antimetaboliti, analoghi dell'acido folico, codice ATC: L 01 BA 01

Altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX03

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici noti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrotiofolato reductasi e, di conseguenza, inibendo la sintesi del DNA e dell'RNA. Per quanto riguarda l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica non è stato ancora chiarito se sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in quale misura un incremento nella concentrazione di adenosina extracellulare indotto dal farmaco nei siti di flogosi contribuisca a tali effetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, il metotrexato è assorbito dall'apparato gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da 7,5 mg/m² a 80 mg/m² di superficie corporea), la sua biodisponibilità media è di circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) da individuo a individuo e anche nello stesso individuo. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, intramuscolare e endovenosa ha dimostrato di conseguire una biodisponibilità simile. Circa il 50% del metotrexato è legato alle proteine sieriche. Una volta distribuitosi nei tessuti corporei, concentrazioni elevate di metotrexato si riscontrano in particolare a livello del fegato, dei reni e della milza sotto forma di poliglutammati, che possono essere trattenuti da questi tessuti per settimane o mesi. Se somministrato in dosi ridotte, metotrexato viene assorbito nel liquor cerebrospinale in quantità minime, mentre somministrato in dosi elevate (300 mg/kg di peso) ha raggiunto nel liquor cerebrospinale concentrazioni tra 4 e 7 µg/ml. L'emivita terminale media del farmaco è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore) e l'emivita può essere prolungata fino a 4 volte la normale durata nei pazienti con liquido raccolto nel "terzo spazio" (effusione pleurica, ascite). Circa il 10% del metotrexato somministrato è metabolizzato a livello intraepatico e il metabolita principale è il 7-idrossimetotrexato.

L'escrezione del farmaco, prevalentemente in forma immodificata, si realizza principalmente a livello dei reni attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Piccole quantità di metotrexato e di 7-idrossimetotrexato (circa 5-20% e 1-5%, rispettivamente) sono, invece, eliminate attraverso la bile. Si rileva un marcato circolo enteroepatico.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione del metotrexato è molto più lenta, mentre non è noto se l'insufficienza epatica possa compromettere il processo d'eliminazione.

Il metotrexato infine ha dimostrato di superare la barriera placentare nel ratto e nella scimmia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Studi sulla tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno riscontrato effetti tossici quali lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno prodotto evidenze di un potenziale tumorigenico del metotrexato che tuttavia ha dimostrato di indurre mutazioni geniche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta inoltre che un effetto mutageno possa esercitarsi anche nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati individuati in quattro specie animali (ratto, topo, coniglio e gatto). Nelle scimmie rhesus, invece, non si sono verificate malformazioni comparabili a quelle identificate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido,

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Acidi e ossidanti potenti. Nell'associazione con clorpromazina cloridrato, droperidolo, idarubicina, metoclopramide cloridrato, soluzione di eparina, prednisolone fosfato sodico e prometazina cloridrato si è osservata la precipitazione o formazione di una soluzione torbida.

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il farmaco nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini:

Flaconcini da 5 ml: vetro trasparente di classe idrolitica I DIN ISO 8362-1 6R (50 mg)

Flaconcini da 50 ml: vetro trasparente di classe idrolitica I DIN ISO 8362-4 6R (500 mg)

Tappo:

Tappo in gomma di caucciù clorobutile (non rivestito).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I preparati di metotrexato per somministrazione parenterale non contengono conservanti antimicrobici. Le soluzioni non utilizzate devono pertanto essere eliminate.

Manipolazione dei prodotti citostatici

La manipolazione dei prodotti citostatici deve essere effettuata da personale appositamente preparato e deve aver luogo in ambienti specificatamente predisposti per questo tipo di operazioni. Le superfici di lavoro devono essere coperte con carta assorbente plastificata che può essere eliminata dopo l'uso.

Utilizzare guanti ed occhiali protettivi per evitare il potenziale contatto del prodotto con la pelle o gli occhi.

Il metotrexato non induce la formazione di vesciche e non dovrebbe pertanto provocare lesioni cutanee. Tuttavia, qualora il prodotto venga a contatto con la pelle, questa va immediatamente sciacquata con acqua. L'eventuale transitoria sensazione di pizzicore può essere trattata con l'applicazione di una pomata leggera. Se vi è il pericolo che siano state assorbite quantità più elevate di metotrexato (a prescindere al metodo di assorbimento), deve essere intrapreso un trattamento con leucovorina.

I preparati citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza.

I rifiuti devono essere distrutti secondo le procedure standard dell'ospedale applicabili agli agenti citotossici in ottemperanza alle normative vigenti sullo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Origgio, (VA)
Italia

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

039845096/M- " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 50 ML
039845108/M- " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2011

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METOTREXATO SANDOZ 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 100 mg di metotrexato.

Ogni flaconcino da 5 ml di concentrato contiene 500 mg di metotrexato.

Ogni flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 1000 mg di metotrexato.

Ogni flaconcino da 50 ml di concentrato contiene 5000 mg di metotrexato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente di colore giallo scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il metotrexato è indicato per il trattamento di diverse patologie tumorali quali leucemia linfatica acuta (LLA), carcinoma della mammella e osteosarcoma.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con il metotrexato deve essere avviato direttamente o sotto la supervisione di un medico che abbia una consistente esperienza nell'utilizzo delle terapie citostatiche.

Il metotrexato può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa o intrarteriosa.

Metotrexato 100 mg/ml concentrato per infusione non è adatto alla somministrazione intratecale, che richiederebbe un'estrema diluizione del farmaco. A questo fine è necessario il ricorso ad un preparato ad una concentrazione inferiore.

Terapia ad alto dosaggio:

il metotrexato può essere utilizzato a dosaggi molto elevati (>1 g) in determinate patologie neoplastiche. Le malattie trattate con successo con metotrexato ad alto dosaggio in monoterapia o in terapia d'associazione con altri farmaci citostatici sono la leucemia linfatica acuta, il sarcoma osteogenico e alcuni tumori solidi. La terapia ad alto dosaggio è solitamente somministrata in un'infusione nell'arco delle 24 ore.

La dose è solitamente calcolata per m² di superficie corporea.

La terapia di salvataggio con calcio folinato è necessaria quando il metotrexato è somministrato a dosaggi superiori a 500 mg/m² di superficie corporea e deve essere presa in considerazione con la somministrazione di dosi pari a 100 mg-500 mg/m² di superficie corporea.

Di norma, la prima dose di calcio folinato è di 15 mg (6-12 mg/m²) da somministrare in 12-24 ore (24 ore al più tardi) dopo l'inizio dell'infusione di metotrexato. La stessa dose è somministrata ogni 6 ore nell'arco di 72 ore. Dopo numerose dosi somministrate per via parenterale si può passare alla terapia per via orale.

Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotrexato, è necessario misurare il livello di metotrexato residuo. Qualora il livello di metotrexato residuo sia > 0,5 µmol/l potrebbe essere necessario attuare un'intensificazione del regime del farmaco di salvataggio.

Oltre alla somministrazione di calcio folinato, deve essere assicurata la pronta escrezione del metotrexato tramite

- mantenimento di un'elevata diuresi (idratazione adeguata).

- Alcalinizzazione delle urine (ad es. con bicarbonato di sodio all'8,4%).

La funzionalità renale deve essere monitorata attraverso misurazioni quotidiane della creatinina sierica. Per informazioni più dettagliate, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del calcio folinato. Qualora si manifestino segni di leucopenia, si consiglia la sospensione temporanea del metotrexato.

I regimi terapeutici elencati di seguito costituiscono unicamente degli esempi.

Leucemia linfatica acuta:

- 3,3 mg/m² in associazione con altri agenti citostatici in monosomministrazione giornaliera per 4-6 settimane.
- 2,5 mg/kg ogni due settimane.
- Terapia di mantenimento con 30 mg/m²/settimana.
- Regime ad alto dosaggio tra 1 e 12 g/m² (e.v. 1-6 ore) ripetuto ogni 1-3 settimane.
- 20 mg/m² in associazione con altri agenti citostatici una volta la settimana.

Nei pazienti pediatrici:

- sono state impiegate in maniera sequenziale dosi massime di 8000 mg/m² per via endovenosa (con successiva somministrazione di leucovorina) per il consolidamento della remissione e per la terapia di mantenimento. La terapia orale con dosi fino a 20 mg/m²/settimana è impiegata insieme alla somministrazione endovenosa e la profilassi per via intratecale a livello del SNC (vedere di seguito) come terapia di mantenimento.

Nei pazienti adulti:

- la terapia di mantenimento con l'associazione POMP sequenziale (mercaptipurina, vincristina, metotrexato e prednisone) e la profilassi intratecale a livello del SNC (vedere sotto) con il metotrexato è una pratica abituale. In caso di recidiva è possibile tentare la terapia con metotrexato ad alto dosaggio.

Cancro della mammella:

- 40 mg/m² e.v. in associazione con altri agenti citostatici il giorno 1, oppure 1 e 3, oppure 1 e 8, oppure 3 volte l'anno.
- Il metotrexato è parte del regime chemioterapico CMF, nell'ambito del quale è somministrato abitualmente alla dose di 40 mg e.v. i giorni 1 e 8. Il trattamento è poi ripetuto ad intervalli di 3 settimane.

Osteosarcoma:

un'efficace chemioterapia d'associazione richiede la somministrazione di numerosi agenti chemioterapici citotossici. In aggiunta al metotrexato ad alto dosaggio con calcio folinato come terapia di salvataggio, possono essere somministrati doxorubicina, cisplatino ed un'associazione di bleomicina, ciclofosfamide e dactinomicina (BCD): La dose iniziale della terapia con metotrexato ad alto dosaggio è di 12 g/m². Se questa dose non è in grado di raggiungere concentrazioni sieriche di picco di 10-3 M al termine dell'infusione, può essere aumentata a 15 g/m² nei trattamenti successivi. Se il paziente vomita o non tollera la terapia orale, viene somministrato calcio folinato per via e.v. o i.m.

Pazienti con insufficienza renale

Il metotrexato deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. La dose deve essere corretta come segue:

Clearance della creatinina (ml/min)	% della dose da somministrare
> 50	100%
20 - 50	50%
< 20	metotrexato non deve essere usato

Pazienti con insufficienza epatica

Il metotrexato 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 metotrexato è controindicato in presenza di valori della bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Anziani

Nei soggetti anziani deve essere considerata la possibilità di una riduzione del dosaggio a causa della ridotta funzionalità epatica e renale e della minore riserva di folati che accompagna l'invecchiamento.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- -Insufficienza renale (clearance della creatinina < 20 ml/minuto, vedere paragrafo 4.2)
- Discrasie ematiche preesistenti, quali ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o significativa anemia
- Gravi infezioni acute o croniche, quali tubercolosi e HIV.
- Ulcerazioni del cavo orale e accertata ulcera gastrointestinale in fase attiva
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I soggetti in terapia devono essere adeguatamente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di un effetto tossico del farmaco o eventuali eventi avversi. Il metotrexato, pertanto, deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate anche nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o persino fatali, il paziente deve essere informato in maniera completa dei rischi connessi alla terapia e delle misure di sicurezza raccomandate. Deve essere considerato, in ogni caso, che i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità e in particolare della soppressione midollare.

È stato documentato che nell'uomo il metotrexato è causa d'infertilità, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea, sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la conclusione della stessa e può inoltre avere effetti embriotossici ed indurre aborti e malformazioni fetali. In considerazione di questi effetti, pertanto, è necessario che con i pazienti in età fertile siano discussi i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione (vedere il paragrafo 4.6).

Controlli e misure di sicurezza raccomandati

Prima dell'avvio della terapia o alla ripresa della stessa dopo un periodo d'interruzione:

esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test di funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere tubercolosi ed epatite.

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

se il farmaco viene somministrato ad un dosaggio più elevato, valutare la possibilità d'intensificare il monitoraggio.

- Ispezione della cavità orale e della gola per eventuali alterazioni mucosali.
- Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica. La soppressione dell'emopoiesi indotta dal metotrexato può manifestarsi in maniera improvvisa e a dosaggi apparentemente sicuri. Nell'eventualità di qualsiasi calo significativo della conta piastrinica o leucocitaria, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e instaurare una terapia di supporto adeguata. Ai pazienti deve inoltre essere indicato di riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi che facciano sospettare la presenza di un'infezione. Nei

soggetti sottoposti a concomitante terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere effettuati attenti controlli della conta ematica e piastrinica.

- *Test di funzionalità epatica.* È necessario prestare particolare attenzione all'instaurarsi di un'eventuale tossicità epatica. Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino in corso di terapia, alterazioni dei risultati degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica. Tali alterazioni dovrebbero ritornare nei parametri di normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del merito curante. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se i test ematochimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III siano in grado di individuare efficacemente un'eventuale epatotossicità. Questa valutazione deve distinguere i pazienti senza fattori di rischio dai pazienti con fattori di rischio, quali storia clinica di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e storia clinica d'esposizione significativa a prodotti chimici o farmaci epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.
Monitoraggio degli enzimi epatici nel siero: Sono stati segnalati, con una frequenza del 13-20%, aumenti transitori delle transaminasi a livelli due o tre volte superiori al limite di normalità. Nell'eventualità di un incremento costante degli enzimi epatici, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della terapia.
A causa dei potenziali effetti tossici a carico del fegato, durante la terapia con metotrexato non devono essere somministrati altri farmaci che possono compromettere la funzionalità epatica, *a meno che non siano chiaramente necessari* e deve inoltre essere evitato o fortemente ridotto il consumo di alcol (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci epatotossici (ad es. leflunomide) è necessario effettuare un controllo più rigoroso degli enzimi epatici. Le medesime precauzioni devono essere prese nel caso di somministrazione di concomitanti terapie ematotossiche.
- *La funzione renale* deve essere monitorata attraverso analisi delle urine e test della funzionalità dei reni. Poiché il metotrexato è eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di un'insufficienza renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni che può produrre gravi effetti indesiderati. Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es. nei pazienti anziani) è necessario effettuare un monitoraggio più ravvicinato e ciò vale, in particolare, nell'eventualità della co-somministrazione di farmaci caratterizzati da un effetto sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare un danno renale (ad es. i farmaci antinfiammatori non steroidei) o che possono potenzialmente indurre alterazioni ematopoietiche. Anche la disidratazione può potenziare la tossicità del metotrexato.
Si raccomanda l'alcalinizzazione delle urine e l'induzione di una diuresi elevata.
- *Apparato respiratorio.* Può manifestarsi polmonite interstiziale, acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica; sono stati inoltre segnalati decessi. Dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva) e febbre costituiscono la sintomatologia tipica della patologia, per la quale i pazienti devono essere controllati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono inoltre essere informati del rischio di polmonite ed avvisati di contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea.
Nei soggetti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate delle indagini complete (tra cui una radiografia del torace) per escludere la presenza d'infezioni. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal farmaco, deve essere avviato un trattamento con cortisonici e la somministrazione del metotrexato non deve essere ripresa.
La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del trattamento con metotrexato. La polmonite può insorgere indipendentemente dai dosaggi utilizzati.
- A causa dell'effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta alle vaccinazioni e alterare i risultati dei test immunologici. Particolare cautela si richiede anche in presenza d'infezioni croniche inattive (ad esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di una possibile attivazione. La vaccinazione concomitante con vaccini vivi, pertanto, non deve essere effettuata.
- Nei pazienti che assumono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni, nel qual caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario avviare una terapia citotossica.

- I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.
- La diarrea e la stomatite ulcerativa possono essere effetti tossici del farmaco e richiedono l'interruzione della terapia, in caso contrario possono verificarsi enterite emorragica e decesso per perforazione intestinale.
- I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti acido folico, acido folinico o loro derivati possono diminuire l'efficacia del metotrexato.
- L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa degli insufficienti dati di efficacia e sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti (vedere il paragrafo 4.2)
- *Tossicità cutanea*: a causa del rischio di fototossicità il paziente deve evitare l'esposizione alla luce del sole e alle lampade solari.
- *Terapia ad alto dosaggio*: durante la terapia ad alto dosaggio deve essere somministrato contemporaneamente acido folinico. La concentrazione sierica di metotrexato è un valido indicatore di quanto debba essere protratta la terapia con acido folinico. Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotrexato, è necessario misurare il livello di metotrexato residuo. Se il livello di metotrexato residuo è $< 0,5 \mu\text{mol/l}$ non è necessario alcun trattamento aggiuntivo con acido folinico.

Questo medicinale ha un contenuto di sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per ml, ovvero è praticamente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metotrexato è abitualmente utilizzato in associazione con altri farmaci citostatici. Si può prevedere una tossicità aggiuntiva durante la chemioterapia d'associazione con farmaci caratterizzati dallo stesso effetto farmacologico, soprattutto per quanto concerne l'inibizione midollare e la tossicità renale, gastrointestinale e polmonare (vedere il paragrafo 4.4).

Negli esperimenti animali, gli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante ai pazienti affetti da artrite reumatoide, non è stato osservato alcun aumento delle reazioni avverse. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci, quindi, può essere continuato anche in corso di terapia con metotrexato, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri farmaci epatotossici aumenta la probabilità degli effetti epatotossici del metotrexato.

I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere sottoposti a rigorosa sorveglianza per via di un potenziale aumento dell'epatotossicità. È indispensabile, inoltre, che durante la somministrazione del metotrexato sia evitato il consumo di alcolici.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, farmaci anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita del 5-fluorouracile)

Farmaci quali salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico rimpiazzano il metotrexato nel legame con l'albumina sierica, accrescendone in tal modo la biodisponibilità (incremento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici **deboli** possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguenti innalzamenti indiretti della dose.

Gli antibiotici come penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina possono, in casi singoli, ridurre la clearance renale del metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del farmaco con la possibile contemporanea manifestazione di tossicità ematologica e gastrointestinale.

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

In caso di (pre-)trattamento con farmaci con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), si deve considerare il rischio di marcate compromissioni del sistema emopoietico durante la terapia con metotrexato.

La somministrazione concomitante di farmaci che provocano carenza di folati (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo) può accrescere la tossicità del metotrexato, per cui il farmaco deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con deficit accertato di acido folico. D'altro canto, la somministrazione contemporanea di farmaci contenenti acido folinico o di preparati vitaminici a base di acido folico o suoi derivati può ridurre l'efficacia del metotrexato.

In generale, durante la somministrazione concomitante di metotrexato e terapie di base (ad esempio, composti a base di oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina), non è prevedibile un aumento della tossicità del metotrexato.

Inibitori della pompa protonica.

La somministrazione contemporanea di inibitori della pompa protonica come omeprazolo o pantoprazolo può comportare delle interazioni: la co-somministrazione di metotrexato e omeprazolo ha indotto un ritardo dell'eliminazione renale del metotrexato. In associazione con il pantoprazolo, invece, si è registrata in un caso un'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato, con comparsa di mialgia e tremore.

Benché l'uso concomitante di sulfasalazina possa accrescere l'efficacia del metotrexato, giacché la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati, questi sono stati osservati soltanto in singoli pazienti in numerosi studi.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante con metotrexato, è bene tenere sotto controllo la concentrazione ematica della teofillina.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'efficacia del metotrexato può essere ridotta dalle possibili interazioni tra il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può accrescere il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce, inoltre, un aumento dei livelli plasmatici di mercaptopurine, pertanto, l'uso concomitante di queste sostanze potrebbe richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Soprattutto in caso d'interventi di chirurgia ortopedica, in cui il rischio d'infezioni è elevato, si impone cautela nell'associazione del metotrexato con agenti immunomodulanti.

È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato nell'associazione con altri agenti citostatici.

In conseguenza del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test immunologici (procedure immunologiche per il rilevamento della reazione immunitaria): durante la terapia con metotrexato, quindi, non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione di metotrexato è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere il paragrafo 5.3). Il metotrexato ha dimostrato un effetto teratogeno nell'uomo e sono stati inoltre segnalati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha fatto registrare un'aumentata incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico delle estremità),

mentre quando la somministrazione del metotrexato è stata interrotta prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale.

Nelle donne in età fertile la possibilità di una gravidanza in atto deve essere esclusa con certezza tramite l'impiego di misure adeguate, ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia. È necessario pertanto che durante la somministrazione del metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e che tutti i soggetti in età fertile (maschi e femmine) facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 4.4). Qualora, tuttavia, si verifichi una gravidanza durante il periodo di trattamento, occorre consultare un medico sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino associati alla terapia con metotrexato.

Poiché il metotrexato può essere genotossico, è consigliabile che tutte le donne che desiderano avviare una gravidanza, effettuino un consulto presso un centro di consulenza genetica, possibilmente già prima dell'inizio del trattamento, mentre i soggetti di sesso maschile devono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima dell'inizio della terapia.

Allattamento

Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può avere effetti tossici sul lattante, la sua somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere il paragrafo 4.3). Qualora si renda necessario somministrare il farmaco durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'avvio della terapia.

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

Il trattamento con metotrexato può indurre la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali affaticamento e confusione. L'influenza del metotrexato sulla capacità guidare veicoli e usare macchinari è di grado lieve o moderato.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati e la loro entità dipendono dal dosaggio e dalla frequenza con cui il metotrexato è somministrato. Tuttavia, giacché effetti indesiderati severi possono insorgere anche a dosaggi ridotti, è imperativo sottoporre i pazienti a controlli medici regolari a intervalli ravvicinati.

Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati, se riconosciuti tempestivamente, sono transitori. Nell'eventualità della comparsa di tali effetti, in ogni caso, è necessario ridurre il dosaggio o sospendere la terapia e devono essere prese contromisure adeguate (vedere paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere quindi ripresa con cautela valutando attentamente la necessità del trattamento e rivolgendo una maggiore attenzione alla possibilità di una ricomparsa della tossicità.

La frequenza degli eventi avversi riportata nella tabella è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono forniti nella successiva tabella.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli **effetti indesiderati** che possono manifestarsi sono i seguenti:

dopo la somministrazione del metotrexato per via intramuscolare, talvolta possono manifestarsi localmente effetti indesiderati (sensazione di bruciore) o lesioni (formazione di ascesso sterile, distruzione del tessuto adiposo), in corrispondenza del sito di iniezione.

	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari
Infezioni e infestazioni*					Sepsi, infezioni opportunistiche (fatali), infezioni dal citomegalovirus
Patologie cardiache				Pericardite, effusione pericardica, tamponamento cardiaco	
Patologie del sistema emolinfopoietico*		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia.	Pancitopenia, agranulocitosi, patologie emopoietiche.	Anemia megaloblastica.	Decorso severo depressione mieloide, anemia aplastica, Linfadenopatia, linfoproliferativa (parzialmente reattiva), eosinofilia e neoplasie
Disturbi del sistema immunitario*					Immunosoppressione, Ipogammaglobulinemia
Disturbi psichiatrici					Insomnia
Patologie del sistema nervoso*		Cefalea, stanchezza, sonnolenza	Vertigini, confusione, depressione, convulsioni.	Disturbi visivi gravi, alterazioni dell'umore.	Dolore, astenia o parestesia degli arti, alterazioni del gusto (sapore metallico), meningismo (parosmia, vomito), meningite acuta.
Patologie dell'occhio				Disturbi della vista	Congiuntivite, rinite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi).			Casi singoli di linfoma, in un certo numero di casi regrediti una volta sospeso il trattamento con il metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato accresca l'incidenza dei linfomi.		
Patologie vascolari				Ipotensione, episodi tromboembolici (ivi incluse trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica, embolia polmonare).	

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		<p>Complicanze polmonari dovute a polmonite/alveolite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata della terapia con metotrexato). Sintomi tipici possono essere: malessere generale, tosse secca, irritativa, affanno fino a dispnea in condizione di riposo, dolore toracico, febbre. In caso di sospetta insorgenza di tali complicanze, il trattamento con metotrexato deve essere sospeso immediatamente e deve essere esclusa la presenza di infezioni (compresa la polmonite).</p>	<p>Fibrosi polmonare.</p>	<p>Faringite, apnea, asma bronchiale.</p>	<p>Polmonite da Pneumocystis carinii, affanno, malattia ostruttiva cronica polmonare. Infezioni, inclusa polmonite. Effusione pleurica</p>
Patologie gastrointestinali*	<p>Perdita d' appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione delle mucose del cavo orale e della gola (soprattutto entro le prime 24-48 ore dalla somministrazione del metotrexato). Stomatite, dispepsia.</p>	<p>Diarrea (soprattutto durante le prime 24-48 ore dalla somministrazione del metotrexato).</p>	<p>Ulcere ed emorragie gastrointestinali.</p>	<p>Enterite, melena. Gengivite, malassorbimento.</p>	<p>Ematemesi, megacolon tossico.</p>
Patologie epatobiliari	<p>Innalzamento degli enzimi epatici (ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina).</p>		<p>Sviluppo di steatosi, fibrosi e cirrosi epatiche (si manifestano frequentemente nonostante enzimi epatici, controllati periodicamente, entro i limiti di normalità), metabolismo di tipo</p>	<p>Epatite acuta e epatotossicità.</p>	<p>Riattivazione di un'epatite cronica, degenerazione epatica acuta. Sono state osservate inoltre, epatite da hepatitis simplex e insufficienza epatica (vedere anche le note riguardanti la biopsia epatica al paragrafo</p>

			diabetico, diminuzione dell'albumina sierica.		
--	--	--	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema, eritema, prurito.	Orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della cute, caduta dei capelli, aumento dei noduli reumatici, herpes zoster, lesioni dolorose delle placche psoriasiche, reazioni tossiche severe: vasculite, eruzione cutanea erpetiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).	Marcate modificazioni pigmentarie delle unghie, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose .	Paronichia acuta, foruncolosi, telar. Sono state osservate inoltre, nocardiosi, istoplasma e micobatteri, criptococcica, e herpes simplex disseminato. Vasculite allergica, idroadenite
Ossa, tessuto connettivo e apparato muscolo-scheletrico			Artralgia, mialgia, osteoporosi	Fratture da stress	
Patologie renali e urinarie			Infiammazione e ulcere della vescica (talvolta con ematuria), disuria.	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.	Proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni allergiche gravi che evolvono in shock anafilattico.		Febbre, alterazioni del processo riparativo, ferite.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infiammazione e ulcerazione vaginale.		Perdita della libido, impotenza, oligomenorrea, alterazioni del ciclo mestruale, perdita di fertilità.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale. I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, mucosite, stomatite, ulcerazione del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie gastrointestinali. In alcuni soggetti i segni del sovradosaggio non si sono, tuttavia, manifestati.

Sono stati segnalati decessi conseguenti a sepsi, casi di shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

Trattamento

Il calcio folinato è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti indesiderati tossici del metotrexato.

Nei casi di sovradosaggio accidentale deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore alla dose tossica del metotrexato, continuando la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a 10^{-7} mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massivo può essere necessario ricorrere ad idratazione e ad alcalinizzazione delle urine per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi standard o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata descritta, invece, con emodialisi intermittente acuta eseguita con undializzatore ad alto flusso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Antimetaboliti, analoghi dell'acido folico, codice ATC: L01BA01

Altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX03

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici noti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato reductasi e, di conseguenza, inibendo la sintesi del DNA e dell'RNA. Per quanto riguarda l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica non è stato ancora chiarito se sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in quale misura un incremento nella concentrazione di adenosina extracellulare indotto dal farmaco nei siti di flogosi contribuisca a tali effetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, il metotrexato è assorbito dall'apparato gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da $7,5 \text{ mg/m}^2$ a 80 mg/m^2 di superficie corporea), la sua biodisponibilità media è di circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) da individuo a individuo e anche nello stesso individuo. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, intramuscolare e endovenosa ha dimostrato di conseguire una biodisponibilità simile. Circa il 50% del metotrexato è legato alle proteine sieriche. Una volta distribuitosi nei tessuti corporei, concentrazioni elevate di metotrexato si riscontrano in particolare a livello del fegato, dei reni e della milza sotto forma di poliglutammati, che possono essere trattenuti da questi tessuti per settimane o mesi. Se somministrato in dosi ridotte, metotrexato viene assorbito nel liquor cerebrospinale in quantità minime, mentre somministrato in dosi elevate (300 mg/kg di peso) ha raggiunto nel liquor cerebrospinale concentrazioni tra 4 e $7 \mu\text{g/ml}$. L'emivita terminale media del farmaco è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore) e l'emivita può essere prolungata fino a 4 volte la normale durata nei pazienti con liquido raccolto nel "terzo spazio" (effusione pleurica, ascite). Circa il 10% del metotrexato somministrato è metabolizzato a livello intraepatico e il metabolita principale è il 7-idrossimetotrexato.

L'escrezione del farmaco, prevalentemente in forma immodificata, si realizza principalmente a livello dei reni attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Piccole quantità di metotrexato e di 7-

idrossimetotrexato (circa 5-20% e 1-5%, rispettivamente) sono, invece, eliminate attraverso la bile. Si rileva un marcato circolo enteroepatico.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione del metotrexato è molto più lenta, mentre non è noto se l'insufficienza epatica possa compromettere il processo d'eliminazione.

Il metotrexato infine ha dimostrato di superare la barriera placentare nel ratto e nella scimmia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Studi sulla tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno riscontrato effetti tossici quali lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno prodotto evidenze di un potenziale tumorigenico del metotrexato, che tuttavia ha dimostrato di indurre mutazioni geniche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta inoltre che un effetto mutageno possa esercitarsi anche nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati individuati in quattro specie animali (ratto, topo, coniglio e gatto). Nelle scimmie rhesus, invece, non si sono verificate malformazioni comparabili a quelle identificate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Acidi e ossidanti potenti. Nell'associazione con clorpromazina cloridrato, droperidolo, idarubicina, metoclopramide cloridrato, soluzione di eparina, prednisolone fosfato sodico e prometazina cloridrato si è osservata la precipitazione o formazione di una soluzione torbida.

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

24 ore dopo l'apertura.

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica della durata di 24 ore. Da un punto di vista microbiologico, è assolutamente necessario che il prodotto sia utilizzato immediatamente; Se il prodotto non è utilizzato immediatamente, l'applicazione di altre condizioni di conservazione è responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il farmaco nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini:

Flaconcini da 5 ml: vetro trasparente (Tipo I Ph.Eur.)

Flaconcini da 10 ml: vetro trasparente (Tipo I Ph.Eur.)

Flaconcini da 50 ml: vetro trasparente (Tipo I Ph.Eur.)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Tappo in gomma di clorobutile rivestito di fluoropolimero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I preparati di metotrexato per somministrazione parenterale non contengono conservanti antimicrobici. Le soluzioni non utilizzate devono pertanto essere eliminate.

Il metotrexato per somministrazione parenterale può essere preparato con le seguenti soluzioni per infusione endovenosa: cloruro di sodio allo 0,9%, glucosio al 5%, glucosio al 10% e Ringer lattato.

Il metotrexato non deve essere miscelato nello stesso contenitore per l'infusione con altri prodotti farmaceutici.

Manipolazione dei prodotti citostatici.

La manipolazione dei prodotti citostatici deve essere effettuata da personale appositamente preparato e deve aver luogo in ambienti specificatamente predisposti per questo tipo di operazioni. Le superfici di lavoro devono essere coperte con carta assorbente plastificata che può essere eliminata dopo l'uso.

Utilizzare guanti ed occhiali protettivi per evitare il potenziale contatto del prodotto con la pelle o gli occhi.

Il metotrexato non induce la formazione di vesciche e non dovrebbe pertanto provocare lesioni cutanee. Tuttavia, qualora il prodotto venga a contatto con la pelle, questa va immediatamente sciacquata con acqua. L'eventuale transitoria sensazione di pizzicore può essere trattata con l'applicazione di una pomata lenitiva. Se vi è il pericolo che siano state assorbite quantità più elevate di metotrexato (a prescindere al metodo di assorbimento), deve essere intrapreso un trattamento con leucovorina.

I preparati citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza.

I rifiuti devono essere distrutti secondo le procedure standard dell'ospedale applicabili agli agenti citotossici in ottemperanza alle normative vigenti sullo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia.

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

039845060/M - " 100 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5 ML

039845072/M - " 100 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ML

039845084/M - " 100 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 50 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2011.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METOTREXATO SANDOZ 2,5 mg compresse

METOTREXATO SANDOZ 5 mg compresse

METOTREXATO SANDOZ 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 2,5 mg di metotrexato.

Eccipienti:

METOTREXATO SANDOZ 2,5 mg contiene 74,7 mg di lattosio (sotto forma di lattosio monoidrato).

Una compressa contiene 5 mg di metotrexato.

Eccipienti:

METOTREXATO SANDOZ 5 mg contiene 149,4 mg di lattosio (sotto forma di lattosio monoidrato).

Una compressa contiene 10 mg di metotrexato.

Eccipienti:

METOTREXATO SANDOZ 10 mg contiene 298,7 mg di lattosio (sotto forma di lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

METOTREXATO SANDOZ 2,5 mg si presenta sotto forma di compresse rotonde di colore giallo chiaro che possono essere punteggiate di giallo-rosso.

METOTREXATO SANDOZ 5 mg si presenta sotto forma di compresse di colore giallo chiaro con una linea di frattura su un lato che possono essere punteggiate di giallo-rosso. La linea di frattura serve unicamente a facilitare la divisione della compressa per agevolarne l'ingestione e non per suddividerla in parti uguali.

METOTREXATO SANDOZ 10 mg si presenta sotto forma di compresse oblunghe di colore giallo chiaro con una linea di frattura su un lato e possono essere punteggiate di giallo-rosso. La linea di frattura serve unicamente a facilitare la divisione della compressa per agevolarne l'ingestione e non per suddividerla in parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Antireumatico: artrite reumatoide in fase attiva nei pazienti adulti in cui è indicato il trattamento con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs).

Forme poliarticolari di artrite idiopatica giovanile (AIG) attiva, severa, quando la risposta ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) si è dimostrata inadeguata.

Antipsoriasico: forme gravi di psoriasi volgare e generalizzata, specialmente del tipo a placche, in soggetti adulti, non trattabile in maniera appropriata con le terapie convenzionali quali fototerapia, PUVA e retinoidi.

Citostatico: terapia di mantenimento nella leucemia linfatica acuta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio: le compresse devono essere assunte 1 ora prima o 1 ora e mezzo – 2 ore dopo i pasti.

Artrite reumatoide e psoriasi: il farmaco deve essere utilizzato unicamente da medici specialisti in dermatologia, reumatologia e medicina interna.

Psoriasi:

la dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg 3 volte la settimana a intervalli di 12 ore, o in alternativa una dose singola di 7,5 mg una volta a settimana.

Artrite reumatoide:

Dose iniziale di 7,5 mg in monosomministrazione settimanale. L'effetto terapeutico è raggiunto solitamente in 6 settimane con un miglioramento della condizione del paziente dopo ulteriori 12 settimane o oltre. Qualora non si ottenga una risposta dopo 6-8 settimane e non si osservino sintomi di tossicità, la dose può essere aumentata gradualmente di 2,5 mg la settimana.

Abitualmente la dose ottimale è compresa tra 7,5 e 15 mg e non deve superare i 20 mg/settimana. Qualora non si ottenga una risposta dopo 8 settimane con la somministrazione della dose massima, la terapia con il metotrexato deve essere interrotta. Quando il paziente dimostra di rispondere alla terapia, la dose di mantenimento deve essere ridotta al minimo livello possibile. Al momento non è noto quale sia la durata ottimale della terapia, ma dati provvisori indicano che l'effetto conseguito inizialmente durerà per almeno 2 anni se la terapia di mantenimento sarà proseguita. Quando il trattamento viene interrotto i sintomi possono ricomparire nell'arco di 3-6 settimane.

Dosaggio nei bambini e adolescenti con forme poliarticolari di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10-15 mg/m² di superficie corporea/settimana. Nei casi refrattari al trattamento, il dosaggio settimanale può essere aumentato fino a 20 mg/m² di superficie corporea/settimana, tuttavia, se la dose viene aumentata, è indicato intensificare la frequenza dei controlli.

I pazienti con AIG devono sempre essere indirizzati ad un'unità di reumatologia specializzata nel trattamento dei bambini/adolescenti.

L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa della scarsità di dati sull'efficacia e sulla sicurezza del farmaco in questo gruppo di pazienti (vedere il paragrafo 4.4).

Terapia citostatica

Il metotrexato può essere somministrato per via orale fino al dosaggio massimo di 30 mg/m² oltre il quale la somministrazione deve avvenire per via parenterale.

Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale

Il metotrexato deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. La dose deve essere corretta come segue:

Clearance della creatinina (ml/min)	% della dose da somministrare
> 50	100%
20 - 50	50%
< 20	metotrexato non deve essere usato

Pazienti con insufficienza epatica

Il metotrexato 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 alcool. Se i livelli di bilirubina sono superiori a 5 mg/dl (85,5 µmol/l), il metotrexato è controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).
- Abuso di alcool.
- Insufficienza renale (vedere il paragrafo 4.2).
- Discrasie ematiche preesistenti, quali ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o significativa anemia.
- Gravi infezioni acute o croniche, quali tubercolosi e HIV.
- Ulcerazioni del cavo orale e accertata ulcera gastrointestinale in fase attiva.
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il metotrexato deve essere utilizzato unicamente da medici con specifiche conoscenze della malattia e del corrispondente trattamento riportate in queste indicazioni.

I soggetti in terapia devono essere adeguatamente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di un effetto tossico del farmaco o eventuali eventi avversi. Il metotrexato, pertanto, deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate anche nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o persino fatali, il paziente deve essere informato in maniera completa dei rischi connessi alla terapia e delle misure di sicurezza raccomandate. Deve essere considerato, in ogni caso, che i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità e in particolare della soppressione midollare.

È stato documentato che nell'uomo il metotrexato è causa d'infertilità, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la conclusione della stessa e può inoltre avere effetti embriotossici ed indurre aborti e malformazioni fetali. In considerazione di questi effetti, pertanto, è necessario che con i pazienti in età fertile siano discussi i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione (vedere il paragrafo 4.6).

Controlli e misure di sicurezza raccomandati

Prima dell'avvio della terapia o alla ripresa della stessa dopo un periodo d'interruzione:

esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test di funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere tubercolosi ed epatite.

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

se il farmaco viene somministrato ad un dosaggio più elevato, valutare la possibilità d'intensificare il monitoraggio.

- Ispezione della cavità orale e della gola per eventuali alterazioni mucosali.
- Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica. La soppressione dell'emopoiesi indotta dal metotrexato può manifestarsi in maniera improvvisa e a dosaggi apparentemente sicuri. Nell'eventualità di qualsiasi calo significativo della conta piastrinica o leucocitaria, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e instaurare una terapia di supporto adeguata. Ai pazienti deve inoltre essere indicato di riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi che facciano sospettare la presenza di un'infezione. Nei soggetti sottoposti a concomitante terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere effettuati attenti controlli della conta ematica e piastrinica.
- *Test di funzionalità epatica* È necessario prestare particolare attenzione all'instaurarsi di un'eventuale tossicità epatica. Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino in corso di terapia, alterazioni dei risultati degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica. Tali alterazioni dovrebbero ritornare nei parametri di normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del merito curante. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se i test ematochimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III siano in grado di individuare un'eventuale epatotossicità. Questa valutazione deve distinguere i pazienti senza fattori di rischio dai pazienti con fattori di rischio, quali storia clinica di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e storia clinica d'esposizione significativa a prodotti chimici o farmaci epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.
Monitoraggio degli enzimi epatici nel siero: sono stati segnalati, con una frequenza del 13-20%, aumenti transitori delle transaminasi a livelli due o tre volte superiori al limite di normalità. Nell'eventualità di un incremento costante degli enzimi epatici, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della terapia.
A causa dei potenziali effetti tossici a carico del fegato, durante la terapia con metotrexato non devono essere somministrati altri farmaci che possono compromettere la funzionalità epatica, *a meno che non siano chiaramente necessari*, e deve inoltre essere evitato o fortemente ridotto il consumo di alcol (vedere il paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci epatotossici (ad es. leflunomide) è necessario effettuare un

controllo più rigoroso degli enzimi epatici, Le medesime precauzioni devono essere prese nel caso di somministrazione di concomitanti terapie ematotossiche.

- La *funzione renale* deve essere monitorata attraverso analisi delle urine e test della funzionalità dei reni. Poiché il metotrexato è eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di un'insufficienza renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni che può produrre gravi effetti indesiderati. Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es. nei pazienti anziani) è necessario effettuare un monitoraggio più ravvicinato e ciò vale, in particolare, nell'eventualità della co-somministrazione di farmaci caratterizzati da un effetto sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare un danno renale (ad es. i farmaci antinfiammatori non steroidei) o che possono potenzialmente indurre alterazioni ematopoietiche. Anche la disidratazione può potenziare la tossicità del metotrexato. Si raccomanda l'alcalinizzazione delle urine e un'induzione di una diuresi elevata.
- *Apparato respiratorio*. Può manifestarsi polmonite interstiziale, acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica; sono stati inoltre segnalati decessi. Dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva) e febbre costituiscono la sintomatologia tipica della patologia, per la quale i pazienti devono essere controllati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono inoltre essere informati del rischio di polmonite ed avvisati di contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea. Nei soggetti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate delle indagini complete (tra cui una radiografia del torace) per escludere la presenza d'infezioni. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal farmaco, deve essere avviato un trattamento con cortisonici e la somministrazione del metotrexato non deve essere ripresa. La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del trattamento con metotrexato. La polmonite può insorgere indipendentemente dai dosaggi utilizzati.
- A causa dell'effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta alle vaccinazioni e alterare i risultati dei test immunologici. Particolare cautela si richiede anche in presenza d'infezioni croniche inattive (ad esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di una possibile attivazione. La vaccinazione concomitante con vaccini vivi, pertanto, non deve essere effettuata.
- Nei pazienti che assumono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni, nel qual caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario avviare una terapia citotossica.
- I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.
- La diarrea e la stomatite ulcerativa possono essere effetti tossici del farmaco e richiedono l'interruzione della terapia sospensione, in caso contrario possono verificarsi enterite emorragica e decesso per perforazione intestinale.
- I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti acido folico, acido folinico o loro derivati possono diminuire l'efficacia del metotrexato.
- L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa degli insufficienti dati di efficacia e sicurezza disponibili per questo gruppo di pazienti (vedere il paragrafo 4.2)
- In corso di trattamento con metotrexato possono ricomparire dermatite da radioterapia e lesioni simili a scottature solari (*reazione da richiamo*). L'applicazione di raggi UV durante la somministrazione di metotrexato può aggravare le lesioni psoriasiche.

Le compresse di METOTREXATO SANDOZ contengono lattosio e pertanto non devono essere assunte da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli esperimenti animali, gli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in

cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante ai pazienti affetti da artrite reumatoide, non è stato osservato alcun aumento delle reazioni avverse. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci, quindi, può essere continuato anche in corso di terapia con metotrexato, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri farmaci epatotossici, aumenta la probabilità di effetti epatotossici indotti dal metotrexato.

I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere sottoposti a rigorosa sorveglianza per via di un potenziale aumento dell'epatotossicità. E' indispensabile, inoltre, che durante la somministrazione del metotrexato sia evitato il consumo di alcolici.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, farmaci anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita del 5-fluorouracile).

Farmaci quali salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico rimpiazzano il metotrexato nel legame con l'albumina sierica, accrescendone in tal modo la biodisponibilità (incremento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici deboli possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguente innalzamenti indiretti della dose.

Gli antibiotici come penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina possono, in casi singoli, ridurre la clearance renale del metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del farmaco con la possibile contemporanea manifestazione di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Antibiotici per uso orale

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo, come pure gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili possono ridurre l'assorbimento intestinale del metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica a causa dell'inibizione della flora intestinale o la soppressione del metabolismo batterico.

In caso di (pre-)trattamento con farmaci con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), si deve considerare il rischio di marcate compromissioni del sistema ematopoietico durante la terapia con metotrexato.

La somministrazione concomitante di farmaci che provocano carenza di folati (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo) può causare una carenza di folati e accrescere la tossicità del metotrexato, per cui il farmaco deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con deficit accertato di acido folico.

D'altro canto, la somministrazione contemporanea di farmaci contenenti acido folinico o di preparati vitaminici a base di acido folico o suoi derivati può ridurre l'efficacia del metotrexato.

La somministrazione concomitante di altri farmaci antireumatici (ad es. sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) non lascia generalmente prevedere un aumento della tossicità del metotrexato.

La somministrazione contemporanea di inibitori della pompa protonica come omeprazolo o pantoprazolo può comportare delle interazioni: la co-somministrazione di metotrexato e omeprazolo ha infatti indotto un ritardo dell'eliminazione renale del metotrexato. In associazione con il pantoprazolo, invece, si è registrata in un caso un'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con comparsa di mialgia e tremore.

Benché l'uso concomitante di sulfasalazina possa accrescere l'efficacia del metotrexato giacché la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati, questi sono stati osservati soltanto in singoli pazienti in numerosi studi.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante con metotrexato, è bene tenere sotto controllo la concentrazione ematica della teofillina.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'efficacia del metotrexato può essere ridotta dalle possibili interazioni tra il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può accrescere il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce, inoltre, un aumento dei livelli plasmatici di mercaptopurine, pertanto, l'uso concomitante di queste sostanze potrebbe richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Soprattutto in caso d'interventi di chirurgia ortopedica, in cui il rischio d'infezioni è elevato, si impone cautela nell'associazione del metotrexato con agenti immunomodulanti. È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato nell'associazione con altri agenti citostatici.

In conseguenza del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test immunologici (procedure immunologiche per il rilevamento della reazione immunitaria): durante la terapia con metotrexato, quindi, non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere il paragrafo il 4.3 e 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione di metotrexato è controindicata in gravidanza (vedere il paragrafo 4.3). Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere il paragrafo 5.3). Il metotrexato ha dimostrato un effetto teratogeno nell'uomo e sono stati inoltre segnalati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha fatto registrare un'aumentata incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico delle estremità), mentre quando la somministrazione del metotrexato è stata interrotta prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale.

Nelle donne in età fertile la possibilità di una gravidanza in atto deve essere esclusa con certezza tramite l'impiego di misure adeguate ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia. È necessario che durante la somministrazione del metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e che tutti i soggetti in età fertile (maschi e femmine) facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (vedere il paragrafo 4.4). Qualora, tuttavia, si verifichi una gravidanza durante il periodo di trattamento, occorre consultare un medico sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino associati alla terapia con metotrexato.

Poiché il metotrexato può essere genotossico, è consigliabile che tutte le donne che desiderano avviare una gravidanza, effettuino un consulto presso un centro di consulenza genetica possibilmente già prima dell'inizio del trattamento, mentre i soggetti di sesso maschile devono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima della terapia.

Allattamento

Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può avere effetti tossici sul lattante, la somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere il paragrafo 4.3). Qualora si renda necessario somministrare il farmaco durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'avvio della terapia.

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

Il trattamento con metotrexato può indurre la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali affaticamento e confusione. L'influenza del metotrexato sulla capacità guidare veicoli e usare macchinari è di grado lieve o moderato.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati e la loro entità dipendono dal dosaggio e dalla frequenza con cui il metotrexato è somministrato. Tuttavia, giacché effetti indesiderati severi possono insorgere anche a dosaggi ridotti, è imperativo sottoporre i pazienti a controlli medici regolari a intervalli ravvicinati.

Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati, se riconosciuti tempestivamente, sono transitori. Nell'eventualità della comparsa di tali effetti, in ogni caso, è necessario ridurre il dosaggio o sospendere la terapia e devono essere prese contromisure adeguate (vedere il paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere quindi ripresa con cautela valutando attentamente la necessità del trattamento e rivolgendo una maggiore attenzione alla possibilità di una ricomparsa della tossicità.

La frequenza degli eventi avversi riportata nella tabella è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono forniti nella successiva tabella.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi sono i seguenti:

Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari
Infezioni e infestazioni*					Sepsi, infezioni opportunistiche (talvolta fatali), infezioni causate dal citomegalovirus
Patologie cardiache				Pericardite, effusione pericardica, tamponamento cardiaco	
Patologie del sistema emolinfopoietico*		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia.	Pancitopenia, agranulocitosi, patologie emopoietiche.	Anemia megaloblastica.	Decorso severo della depressione midollare, anemia aplastica. Linfadenopatia, disturbi linfoproliferativi (parzialmente reversibili), eosinofilia e neutropenia.
Disturbi del sistema immunitario*					Immunosoppressione Ipogammaglobulinemia.
Disturbi psichiatrici					Insomnia
Patologie del sistema nervoso*		Cefalea, stanchezza, sonnolenza	Vertigini, confusione, depressione, convulsioni.	Disturbi visivi gravi, alterazioni dell'umore.	Dolore, astenia muscolare o parestesia degli arti, alterazioni del gusto (sapore metallico), meningismo (paralisi, vomito), meningite asettica acuta.
Patologie dell'occhio				Disturbi della vista	Congiuntivite, retinopatia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi).			Casi singoli di linfoma, in un certo numero di casi regrediti una volta sospeso il trattamento con il metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato accresca l'incidenza dei linfomi.		
Patologie vascolari				Ipotensione, episodi tromboembolici (ivi incluse trombosi arteriosa e cerebrale,	

				tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica, embolia polmonare).	
--	--	--	--	--	--

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Complicanze polmonari dovute a polmonite/alveolite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata della terapia con metotrexato). Sintomi tipici possono essere: malessere generale, tosse secca, irritativa, affanno fino a dispnea in condizione di riposo, dolore toracico, febbre. In caso di sospetta insorgenza di tali complicanze, il trattamento con metotrexato deve essere sospeso immediatamente e deve essere esclusa la presenza di infezioni (compresa la polmonite).	Fibrosi polmonare.	Faringite, apnea, asma bronchiale.	Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> , affanno, malattia ostruttiva cronica polmonare. Infezioni, inclusa polmonite. Effusione pleurica
Patologie gastrointestinali*	Perdita d' appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione delle mucose del cavo orale e della gola (soprattutto entro le prime 24-48 ore dalla somministrazione del metotrexato). Stomatite, dispepsia.	Diarrea (soprattutto durante le prime 24-48 ore dalla somministrazione del metotrexato).	Ulcere ed emorragie gastrointestinali.	Enterite, melena. Gengivite, malassorbimento.	Ematemesi, megacolon tossico.
Patologie epatobiliari	Innalzamento degli enzimi epatici (ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina).		Sviluppo di steatosi, fibrosi e cirrosi epatiche (si manifestano frequentemente nonostante enzimi epatici, controllati	Epatite acuta e epatotossicità.	Riattivazione di un'epatite cronica, degenerazione epatica acuta. Sono state osservate, inoltre, epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (vedere anche le

			periodicamente, entro i limiti di normalità), metabolismo di tipo diabetico, diminuzione dell'albumina sierica.		note riguardanti la biopsia epatica al paragrafo 4.4).
--	--	--	---	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema, eritema, prurito.	Orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della cute, caduta dei capelli, aumento dei noduli reumatici, herpes zoster, lesioni dolorose delle placche psoriasiche, reazioni tossiche severe: vasculite, eruzione cutanea erpetiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).	Marcate modificazioni pigmentarie delle unghie, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose .	Paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia. Sono state osservate, inoltre, nocardiosi, istoplasma e micosi criptococcica, ed herpes simplex disseminato. Vasculite allergica, idroadenite
Ossa, tessuto connettivo e apparato muscolo-scheletrico			Artralgia, mialgia, osteoporosi	Fratture da stress	
Patologie renali e urinarie			Infiammazione e ulcere della vescica (talvolta con ematuria), disuria.	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.	Proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni allergiche gravi che evolvono in shock anafilattico.		Febbre, alterazione del processo riparativo delle ferite.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infiammazione e ulcerazione vaginale.		Perdita della libido, impotenza, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale, perdite vaginali, infertilità.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale. I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, mucosite, stomatite, ulcerazione del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie gastrointestinali. In alcuni soggetti i segni del sovradosaggio non si sono, tuttavia, manifestati.

Sono stati segnalati decessi conseguenti a sepsi, casi di shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

Trattamento

Il calcio folinato è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti indesiderati tossici del metotrexato.

Nei casi di sovradosaggio accidentale deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore alla dose tossica del metotrexato, continuando la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a 10^{-7} mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massivo può essere necessario ricorrere ad idratazione e alcalinizzazione delle urine per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi standard o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata descritta, invece, con emodialisi intermittente acuta eseguita con un dializzatore ad alto flusso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX03

Antimetaboliti, analoghi dell'acido folico, codice ACT: L01BA01

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici noti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato reductasi e, di conseguenza, inibendo la sintesi del DNA e dell'RNA. Per quanto riguarda l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica non è stato ancora chiarito se sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in quale misura un incremento nella concentrazione di adenosina extracellulare indotto dal farmaco nei siti di flogosi contribuisca a tali effetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, il metotrexato è assorbito dall'apparato gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da $7,5 \text{ mg/m}^2$ a 80 mg/m^2 di superficie corporea), la sua biodisponibilità media è di circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) da individuo a individuo e anche nello stesso individuo. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, intramuscolare e endovenosa ha dimostrato di conseguire una biodisponibilità simile. Circa il 50% del metotrexato è legato alle proteine sieriche. Una volta distribuitosi nei tessuti corporei, concentrazioni elevate di metotrexato si riscontrano in particolare a livello del fegato, dei reni e della milza sotto forma di poliglutammati, che possono essere trattenuti da questi tessuti per settimane o mesi. Se somministrato in dosi ridotte, il metotrexato viene assorbito nel liquor cerebrospinale in quantità minime, mentre somministrato in dosi elevate (300 mg/kg di peso) ha raggiunto nel liquor cerebrospinale concentrazioni tra 4 e $7 \text{ } \mu\text{g/ml}$. L'emivita terminale media del farmaco è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore) e l'emivita può essere prolungata fino a 4 volte la normale durata nei pazienti con liquido raccolto nel "terzo spazio" (effusione pleurica, ascite). Circa il 10% del metotrexato somministrato è metabolizzato a livello intraepatico e il metabolita principale è il 7-idrossimetotrexato.

L'escrezione del farmaco, prevalentemente in forma immodificata, si realizza principalmente a livello dei reni attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Piccole quantità di metotrexato e di 7-idrossimetotrexato (circa 5-20% e 1-5%, rispettivamente) sono, invece, eliminate attraverso la bile. Si rileva un marcato circolo enteroepatico.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione del metotrexato è molto più lenta, mentre non è noto se l'insufficienza epatica possa compromettere il processo d'eliminazione.

Il metotrexato infine ha dimostrato di superare la barriera placentare nel ratto e nella scimmia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Studi sulla tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno riscontrato effetti tossici quali lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno prodotto evidenze di un potenziale tumorigenico del metotrexato che tuttavia ha dimostrato di indurre mutazioni geniche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta inoltre che un effetto mutageno possa esercitarsi anche nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati individuati in quattro specie animali (ratto, topo, coniglio e gatto). Nelle scimmie rhesus, invece, non si sono verificate malformazioni comparabili a quelle identificate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Amido di patata
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali condizioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse (in polipropilene bianco) con tappo bianco (in polietilene).

compresse da 2,5 mg: 50 compresse
compresse da 5 mg: 20 e 50 compresse
compresse da 10 mg: 10 e 50 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Origgio, (VA)
Italia.

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

039845019/M - " 2,5 MG COMPRESSE " 50 COMPRESSE IN FLACONE PP

039845021/M - " 5 MG COMPRESSE " 20 COMPRESSE IN FLACONE PP

039845033/M - " 5 MG COMPRESSE " 50 COMPRESSE IN FLACONE PP
039845045/M - " 10 MG COMPRESSE " 10 COMPRESSE IN FLACONE PP
039845058/M - " 10 MG COMPRESSE " 50 COMPRESSE IN FLACONE PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2011

Agenzia Italiana del Farmaco