

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metotrexato AHCL 2,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg di metotrexato.

#### Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 12,5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Metotrexato 2,5 mg: compresse biconvesse non rivestite, circolari, di colore giallo, con un diametro di 4,50±0,20 mm, lisce in entrambi i lati.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Metotrexato AHCL è indicato nel trattamento di:

- Artrite reumatoide attiva negli adulti.
- Forme gravi di psoriasi volgare, particolarmente del tipo a placche, che non possono essere sufficientemente trattate con la terapia convenzionale e artrite psoriasica attiva negli adulti.
- Terapia di mantenimento nella leucemia linfoblastica acuta (LLA) negli adulti, adolescenti e bambini dai 3 anni in su.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Avvertenza importante con riferimento al dosaggio di metotrexato:**

**Metotrexato deve essere assunto solo una volta alla settimana.**

**Il dosaggio non corretto del metotrexato può causare gravi effetti indesiderati, inclusi esiti fatali.**

**Leggere attentamente questo paragrafo del RPC.**

Metotrexato deve essere prescritto solo da medici con esperienza nelle varie proprietà del medicinale e nel suo meccanismo di azione. Metotrexato viene somministrato una volta alla settimana.

Deve essere esplicitamente sottolineato al paziente che metotrexato è assunto **solo una volta alla settimana**.

Si raccomanda di specificare un determinato giorno delle settimane come "il giorno per prendere metotrexato" sulla prescrizione.

### Posologia

#### Artrite reumatoide

La dose usuale è di 7,5-15 mg una volta alla settimana. Il regime può essere aggiustato gradualmente per ottenere una risposta ottimale ma non deve superare una dose settimanale totale di 25 mg. Dopo aver raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta alla dose efficace più bassa possibile che, nella maggior parte dei casi, viene raggiunta entro 6 settimane.

#### Psoriasi e artrite psoriasica:

Prima di iniziare il trattamento è consigliabile somministrare al paziente una dose test di 2,5-5,0 mg per escludere gli effetti tossici inaspettati. Se, una settimana dopo, i test di laboratorio appropriati sono normali, il trattamento può essere avviato. La dose usuale è di 7,5-15 mg somministrata una volta alla settimana. Se necessario, la dose settimanale totale può essere aumentata fino a 25 mg. Dopo aver raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta alla dose efficace più bassa secondo la risposta terapeutica del paziente che, nella maggior parte dei casi, viene raggiunta entro 4-8 settimane.

Il paziente deve essere pienamente informato dei rischi in questione e il medico deve prestare particolare attenzione alla comparsa della tossicità epatica, richiedendo test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con metotrexato e ripetendoli a intervalli da 2 a 4 mesi durante la terapia. L'obiettivo deve essere quello di ridurre la dose al livello minimo possibile con il più lungo periodo di riposo possibile. L'uso di metotrexato può consentire il ritorno alla terapia topica convenzionale che deve essere incoraggiato.

#### Leucemia linfoblastica acuta

Metotrexato a basso dosaggio è usato nel trattamento di mantenimento della LAL nei bambini di età dai 3 anni in su, adolescenti e adulti all'interno di protocolli complessi in combinazione con altri medicinali citostatici. Il trattamento deve seguire i protocolli correnti di terapia.

Le dosi singole comunemente utilizzate sono nell'intervallo di 20-40 mg /m<sup>2</sup> di superficie corporea, **una volta alla settimana**.

Se il metotrexato viene somministrato in combinazione con chemioterapici, il dosaggio deve tener conto di qualsiasi tossicità sovrapponibile ai componenti dell'altro medicinale.

Dosi più elevate devono essere somministrate per via parenterale.

#### Popolazione pediatrica

Metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti pediatrici. Il trattamento deve seguire i protocolli terapeutici attualmente pubblicati per i bambini (vedere paragrafo 4.4).

Le dosi sono solitamente basate sulla BSA del paziente e il trattamento di mantenimento rappresenta un trattamento a lungo termine.

#### Anziani

Metotrexato deve essere usato con estrema cautela nei pazienti anziani (65 anni e oltre), deve essere considerata una riduzione del dosaggio a causa della ridotta funzionalità epatica e renale, nonché per le riserve inferiori di folati che si verificano con l'aumento dell'età.

### Pazienti con danno renale

Metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4). La dose deve essere aggiustata come segue per i pazienti con artrite reumatoide, psoriasi e artrite psoriasica. Per l'indicazione oncologica devono essere applicate anche le raccomandazioni dei protocolli pubblicati:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
> 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metotrexato non deve essere utilizzato.

### Pazienti con compromissione epatica

Metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, se non affatto, a pazienti con malattia epatica significativa attuale o precedente, soprattutto se dovuta all'alcol. Se i livelli di bilirubina sono > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotrexato è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Modo di somministrazione

Orale

#### ***Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale:***

Per le precauzioni particolari relative alla manipolazione del prodotto da parte degli operatori sanitari (compresi i professionisti sanitari in stato di gravidanza) o dei loro assistenti, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1
- Funzione epatica significativamente compromessa (livelli di bilirubina > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], vedere paragrafo 4.2)
- Alcolismo
- Funzione renale significativamente compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere paragrafo 4.2).
- Discrasie sanguigne pre-esistenti, quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Gravi infezioni acute o croniche e sindromi di immunodeficienza
- Gravidanza per indicazioni non oncologiche (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6)
- Durante la terapia con metotrexato non deve essere eseguita la vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Avvertenze

Metotrexato deve essere utilizzato esclusivamente da medici con esperienza nella chemioterapia antimetabolita.

I pazienti devono essere consapevoli dell'importanza di aderire all'assunzione una volta a settimana e che una somministrazione giornaliera sbagliata può causare reazioni tossiche gravi. Il prescrittore può specificare il giorno di assunzione sulla prescrizione.

La somministrazione concomitante di DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug - medicinali antireumatici che modificano la malattia, ad es. leflunomide) epatotossici o ematotossici non è raccomandabile.

A causa della possibilità di reazioni tossiche fatali o gravi, il paziente deve essere pienamente informato dal medico dei rischi in merito e rimanere sotto costante controllo.

Può manifestarsi una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata ad eosinofilia del sangue, sono stati segnalati dei decessi. I sintomi includono tipicamente la dispnea, la tosse (in particolare una tosse non produttiva secca) e la febbre per cui i pazienti devono essere monitorati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono essere informati del rischio di polmonite e consigliati di contattare immediatamente il medico se sviluppano tosse persistente o dispnea. Metotrexato deve essere interrotto nei pazienti con sintomi polmonari e deve essere eseguita un'indagine approfondita per escludere un'infezione. Se si sospetta la malattia polmonare indotta da metotrexato, deve essere iniziato il trattamento con corticosteroidi e il trattamento con metotrexato non deve essere riavviato.

Inoltre, sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare in relazione all'uso di metotrexato per il trattamento di patologie reumatologiche o affini. Tale evento può essere anche associato a vasculite e ad altre comorbidità. In caso di sospetta emorragia alveolare polmonare si consiglia di eseguire tempestivamente esami approfonditi per confermare la diagnosi.

Sono state segnalate morti associate all'uso del metotrexato nel trattamento della psoriasi.

Le dosi superiori a 20 mg/settimana possono essere associate ad un notevole aumento della tossicità, in particolare la depressione del midollo osseo.

La conta ematica completa deve essere monitorata attentamente prima, durante e dopo il trattamento. Se si manifesta una diminuzione clinicamente significativa del numero di cellule bianche o delle piastrine, il metotrexato deve essere interrotto immediatamente. I pazienti devono essere informati di segnalare tutti i sintomi o segni che suggeriscono un'infezione.

Metotrexato può essere epatotossico, in particolare a dosi elevate o con terapia prolungata. Sono state segnalate atrofia del fegato, necrosi, cirrosi, cambiamenti nei grassi e fibrosi periportale. Poiché possono verificarsi cambiamenti senza segni precedenti di tossicità gastrointestinale o ematologica, è imperativo determinare la funzione epatica prima dell'inizio del trattamento e monitorarla regolarmente durante tutta la terapia.

Test di funzionalità del fegato: Particolare attenzione deve essere prestata alla comparsa della tossicità epatica. Il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto se è presente o si sviluppa durante la terapia qualsiasi anomalia nei test di funzionalità epatica o biopsia epatica. Tali anomalie devono ritornare alla normalità entro due settimane, trascorse le quali il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico.

Controllo degli enzimi legati al fegato nel siero: Gli aumenti temporanei delle transaminasi di due o tre volte il limite superiore normale sono stati segnalati dai pazienti ad una frequenza del 13-20%. Nel caso di un aumento costante degli enzimi associati al fegato, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

A causa del suo effetto potenzialmente tossico sul fegato, non si devono assumere medicinali epatotossici aggiuntivi durante il trattamento con metotrexato, a meno che non sia chiaramente necessario, e il consumo di alcol deve essere evitato o diminuito notevolmente (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) deve essere esercitato un monitoraggio più stretto degli enzimi epatici. Lo stesso deve essere considerato con la somministrazione simultanea di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide).

Non ci sono prove per supportare l'uso di una biopsia epatica per monitorare la tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche. In caso di trattamento più a lungo termine di forme gravi di psoriasi con metotrexato, a causa della potenziale epatotossicità, devono essere eseguite biopsie epatiche.

È risultato utile distinguere tra pazienti con rischio di epatotossicità normale ed elevato.

a) Pazienti senza fattori di rischio

Secondo l'attuale standard di conoscenza medica, la biopsia epatica non è necessaria prima di raggiungere una dose cumulativa di 1,0-1,5 g.

b) Pazienti con fattori di rischio

Questi includono principalmente:

- anamnesi di abuso di alcol
- aumento persistente degli enzimi epatici
- anamnesi di epatopatia, inclusa l'epatite cronica B o C
- anamnesi familiare per epatopatia ereditaria

e secondariamente (con probabile minore rilevanza):

- diabete mellito
- adiposità
- anamnesi di esposizione a medicinali o sostanze chimiche epatotossiche.

La biopsia del fegato è raccomandata per questi pazienti, durante o subito dopo l'inizio della terapia con metotrexato. Poiché una piccola percentuale di pazienti interrompe la terapia per diversi motivi dopo 2-4 mesi, la prima biopsia può essere ritardata a un momento successivo a questa fase iniziale. Deve essere eseguita quando si assume una terapia a lungo termine.

Le biopsie epatiche ripetute sono raccomandate dopo l'assunzione di una dose cumulativa di 1,0-1,5 g.

Non è necessaria biopsia epatica nei seguenti casi:

- pazienti anziani
- pazienti con malattia acuta
- pazienti con controindicazione per la biopsia epatica (ad es. instabilità cardiaca, alterazione dei parametri di coagulazione del sangue)
- pazienti con scarsa aspettativa di vita.

Possono essere necessari controlli più frequenti

- durante la fase iniziale del trattamento
- quando la dose viene aumentata
- in caso di maggior rischio di aumento dei livelli ematici di metotrexato (ad es. disidratazione, funzione renale compromessa, dose aggiuntiva o elevata di medicinali somministrati in concomitanza, come medicinali anti-infiammatori non steroidei).

Metotrexato è risultato essere teratogeno; ha causato morti fetali e/o anomalie congenite. Pertanto non è raccomandato per le donne in età fertile, a meno che non vi siano prove mediche adeguate che i benefici possano essere superiori ai rischi considerati. Le pazienti incinta con indicazioni non oncologiche non devono ricevere metotrexato (vedere paragrafo 4.6).

La funzione renale deve essere attentamente monitorata prima, durante e dopo il trattamento. Occorre fare attenzione se si segnala significativo danno renale. La dose di metotrexato nei pazienti con danno renale deve essere ridotta. Alte dosi possono causare la precipitazione del metotrexato o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Come misura preventiva si raccomanda un utilizzo elevato di liquidi e alcalinizzazione dell'urina a pH 6,5-7,0, tramite somministrazione di sodio bicarbonato per via orale o endovenosa (5 x 625 mg compresse ogni 3 ore) o acetazolamide (500 mg per bocca, quattro volte al giorno). Metotrexato è escreto

principalmente dai reni. L'utilizzo in caso di funzione renale compromessa può provocare l'accumulo di quantità tossiche o anche danni renali aggiuntivi.

La diarrea e la stomatite ulcerosa sono effetti tossici frequenti e richiedono l'interruzione della terapia, altrimenti potrebbe verificarsi enterite emorragica e morte per perforazione intestinale.

Metotrexato influenza la gametogenesi durante il periodo di somministrazione e può determinare una diminuzione della fertilità, ritenuta reversibile con la sospensione della terapia.

Metotrexato ha una qualche attività immunosoppressiva e le risposte immunologiche alla concomitante vaccinazione possono essere ridotte. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata durante la terapia.

L'effetto immunosoppressivo del metotrexato deve essere preso in considerazione quando le risposte immunitarie dei pazienti sono importanti o essenziali. Particolare attenzione deve essere prestata nei casi di infezioni croniche inattive (ad es. Herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa della loro potenziale attivazione.

Prima di iniziare la terapia con metotrexato si raccomanda una radiografia del torace.

Le effusioni pleuriche e le asciti devono essere drenate prima dell'inizio della terapia con metotrexato.

Sono state segnalate reazioni avverse gravi, tra cui morti, con la somministrazione concomitante di metotrexato (di solito a dosi elevate) insieme ad alcuni farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Nel trattamento dell'artrite reumatoide, è possibile continuare il trattamento con acido acetilsalicilico, con medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS) e con steroidi di piccole dimensioni. Si deve tuttavia prendere in considerazione che la co-somministrazione di FANS e metotrexato può comportare un aumento del rischio di tossicità. La dose di steroidi può essere ridotta gradualmente in pazienti che presentano una risposta terapeutica alla terapia con metotrexato.

L'interazione tra metotrexato e altri agenti antireumatici, come oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina o altri agenti citotossici, non sono stati studiati in modo completo e la co-somministrazione può comportare una maggiore frequenza delle reazioni avverse.

La somministrazione concomitante di antagonisti dei folati come trimetoprim/sulfametoxazolo è stata segnalata causare una pancitopenia megaloblastica acuta in rari casi.

Se si verifica una tossicità acuta da metotrexato, i pazienti possono richiedere l'acido folinico.

### Precauzioni

Prima di iniziare la terapia con metotrexato o di reintrodurre metotrexato dopo un periodo di riposo, la valutazione della funzionalità renale, epatica e del midollo osseo deve essere effettuata dall'anamnesi, dall'esame fisico e dai test di laboratorio.

La tossicità sistemica del metotrexato può anche essere potenziata nei pazienti con disfunzione renale, asciti o altre effusioni a causa del prolungamento dell'emivita sierica.

Nei pazienti trattati con metotrexato a basso dosaggio possono verificarsi linfomi maligni, nel qual caso la terapia deve essere sospesa. L'assenza di segni di regressione spontanea del linfoma richiede l'inizio di una terapia citotossica.

E' stato segnalato che metotrexato causi compromissione della fertilità, oligospermia, disfunzione mestruale e amenorrea negli esseri umani, durante e per un breve periodo dopo la sospensione della terapia. Inoltre, il metotrexato provoca embriotossicità, aborti e malformazioni fetali nell'uomo. Pertanto i possibili rischi di effetti sulla riproduzione devono essere discussi con i pazienti in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

I pazienti sottoposti a terapia devono essere soggetti ad una adeguata supervisione in modo che possano essere rilevati segni o sintomi di possibili effetti tossici o reazioni avverse e valutati con un minimo ritardo. I pretrattamenti e gli studi ematologici periodici sono essenziali per l'uso sicuro di metotrexato nella chemioterapia a causa del suo effetto comune di soppressione ematopoietica. Questo può verificarsi senza preavviso quando un paziente è in trattamento con una dose apparentemente sicura e qualsiasi significativa diminuzione del numero di cellule del sangue richiede la sospensione immediata del medicinale e una terapia appropriata.

In generale, i seguenti test di laboratorio sono raccomandati come parte della valutazione clinica essenziale e di un adeguato monitoraggio dei pazienti selezionati per o già in trattamento con metotrexato: emogramma completo; ematocrito; analisi delle urine; test della funzionalità renale; test della funzionalità epatica e radiografia del torace.

Lo scopo è quello di determinare qualsiasi disfunzione d'organo o compromissione di sistema esistente. I test devono essere effettuati prima della terapia, in periodi appropriati durante la terapia e dopo la sospensione della terapia.

Dopo l'assorbimento metotrexato è legato in parte all'albumina sierica e la tossicità può essere aumentata a causa dello spiazzamento da parte di alcuni medicinali come salicilati, sulfonamidi, fenitoina e alcuni antibatterici quali tetraciclina, cloramfenicolo e acido para-aminobenzoico. Questi medicinali, in particolare salicilati e sulfonamidi, antibatterici, ipoglicemici o diuretici, non devono essere somministrati contemporaneamente finché non sia stato stabilito il significato di tali risultati.

I preparati vitaminici contenenti acido folico o suoi derivati possono alterare la risposta al metotrexato. Nel trattamento dell'artrite reumatoide si raccomanda l'integrazione con l'acido folico quando i pazienti vengono trattati con metotrexato. Ci sono evidenze che suggeriscono che ciò prevenga gli eventi avversi.

Metotrexato deve essere usato con estrema cautela in presenza di infezione, ulcera peptica, colite ulcerosa, debilitazione e in estrema gioventù e vecchiaia. Se durante la terapia si verifica un'intensa leucopenia, un'infezione batterica può verificarsi o diventare una minaccia. Di solito è indicata la sospensione del medicinale e una terapia antibiotica appropriata. Nella grave depressione del midollo osseo possono essere necessarie trasfusioni di sangue o piastrine.

Encefalopatia/Leucoencefalopatia sono state segnalate nei pazienti oncologici che ricevono la terapia con metotrexato e non possono essere escluse nella terapia con metotrexato per le indicazioni non oncologiche.

Le compresse contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Dopo l'assorbimento metotrexato si lega parzialmente all'albumina sierica. Alcuni medicinali (ad es. salicilati, sulfonamidi e fenitoina) riducono questo legame. In tali casi la tossicità del metotrexato può aumentare quando co-somministrato. Poiché probenecid e gli acidi organici deboli, come anche i "diuretici dell'ansa" e i pirazoli, riducono la secrezione tubulare, è opportuno esercitare grande cautela quando questi medicinali vengono somministrati con metotrexato.

Le penicilline possono diminuire la clearance renale del metotrexato e la tossicità ematologica e gastrointestinale è stata osservata in combinazione con metotrexato ad alto e basso dosaggio.

Gli antibiotici orali, quali la tetraciclina, il cloramfenicolo e gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili, possono ridurre l'assorbimento intestinale del metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica inibendo la flora intestinale e sopprimendo il metabolismo del metotrexato da parte dei batteri.

La somministrazione concomitante di altri agenti potenzialmente nefrotossici ed epatotossici (ad es. sulfasalazina, leflunomide e alcol) con metotrexato deve essere evitata. Una particolare cautela deve essere esercitata nei pazienti che ricevono terapia con metotrexato in combinazione con azatioprina o retinoidi.

Metotrexato in combinazione con leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia.

Il potenziamento della nefrotossicità può essere osservato con metotrexato ad alto dosaggio somministrato in associazione ad un agente chemioterapico potenzialmente nefrotossico (ad es. cisplatino).

I FANS non devono essere somministrati prima o contemporaneamente con il metotrexato ad alto dosaggio. L'uso concomitante di alcuni FANS e di metotrexato ad alto dosaggio è stato segnalato aumentare e prolungare la concentrazione di metotrexato nel siero e aumentare la tossicità gastrointestinale ed ematologica. Quando si usano dosi minori di metotrexato, negli animali è stato riscontrato che questi medicinali diminuiscono la secrezione tubulare di metotrexato e probabilmente ne aumentano la tossicità. Oltre che col metotrexato, i pazienti con artrite reumatoide sono stati generalmente trattati con FANS senza problemi. Va osservato, tuttavia, che le dosi di metotrexato utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide (7,5-15 mg/settimana) sono leggermente inferiori a quelle usate per la psoriasi e che dosi più elevate possono provocare tossicità inaspettata.

I preparati vitaminici contenenti acido folico o suoi derivati possono alterare la risposta al metotrexato. Nel trattamento dell'artrite reumatoide si raccomanda l'integrazione con l'acido folico quando i pazienti vengono trattati con metotrexato. Ci sono prove che suggeriscono che ciò previene gli eventi avversi.

Trimetoprim/sulfametossazolo è stato segnalato in rari casi aumentare la soppressione del midollo osseo nei pazienti trattati con metotrexato, presumibilmente a causa dell'incremento dell'effetto antifolato.

La soppressione del midollo osseo e la riduzione delle concentrazioni di folati sono state segnalate quando il triamterene e il metotrexato sono stati co-somministrati.

Ci sono evidenze che la co-somministrazione di metotrexato e omeprazolo prolunga l'eliminazione del metotrexato attraverso i reni. La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica, come omeprazolo o pantoprazolo, può causare interazioni.

Metotrexato può ridurre la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorati quando usata in combinazione con metotrexato.

Metotrexato aumenta i livelli plasmatici di mercaptopurina. Le combinazioni di metotrexato e mercaptopurina possono pertanto richiedere l'aggiustamento della dose.

La vaccinazione con un vaccino vivo in pazienti che ricevono agenti chemioterapici può causare infezioni gravi e fatali. Non è raccomandato l'uso concomitante con un vaccino vivo.

C'è il rischio di esacerbazione delle convulsioni dovute alla diminuzione dell'assorbimento digestivo di fenitoina da parte di farmaci citotossici o rischio di potenziamento della tossicità o perdita di efficacia del farmaco citotossico a causa di un aumento del metabolismo epatico da parte di fenitoina.

La ciclosporina può potenziare l'efficacia e la tossicità del metotrexato. Esiste un rischio di immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione quando si utilizza la combinazione.

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

### Gravidanza



L'uso di metotrexato è controindicato durante la gravidanza in indicazioni non oncologiche (vedere paragrafo 4.3), in quanto vi sono evidenze di un rischio teratogeno nell'uomo (malformazioni craniofacciali, cardiovascolari e alle estremità) e in diverse specie animali (vedere paragrafo 5.3).

Nelle donne in età fertile, qualsiasi gravidanza esistente deve essere esclusa con certezza prendendo misure appropriate, come ad es. un test di gravidanza, prima di iniziare la terapia.

Le donne non devono rimanere incinte durante e almeno 6 mesi dopo il trattamento con metotrexato e devono dunque praticare una forma efficace di contraccezione.

Se tuttavia si verificasse una gravidanza durante questo periodo, il medico deve consigliare riguardo al rischio di effetti nocivi sul bambino associati al trattamento.

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia alle donne che desiderano rimanere incinte di consultare un centro di consulenza genetica, se possibile, già prima della terapia.

Quando usato in indicazioni oncologiche, metotrexato non deve essere somministrato durante la gravidanza in particolare durante il primo trimestre di gravidanza. In ogni singolo caso, il beneficio del trattamento deve essere pesato contro il possibile rischio per il feto. Se il medicinale viene usato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di metotrexato, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può causare tossicità nei neonati, il trattamento è controindicato durante il periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.3). L'allattamento al seno va pertanto interrotto prima del trattamento.

#### Fertilità

##### Fertilità maschile

Metotrexato può essere genotossico. Si raccomanda quindi agli uomini trattati con metotrexato di non avere un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo. Poiché il trattamento con metotrexato può portare a disturbi gravi ed eventualmente irreversibili nella spermatogenesi, gli uomini devono chiedere consulenza sulla possibilità di conservazione degli spermatozoi prima di iniziare la terapia.

Sia gli uomini che le donne che ricevono metotrexato devono essere informati del potenziale rischio di effetti negativi sulla riproduzione. Le donne in età fertile devono essere pienamente informate del rischio potenziale per il feto se dovessero rimanere incinte durante la terapia con metotrexato.

Oogenesi o spermatogenesi imperfetta, oligospermia transitoria, disfunzione mestruale e infertilità sono stati segnalati nei pazienti trattati con metotrexato.

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

Possono verificarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale, come l'affaticamento e le vertigini, durante il trattamento con metotrexato, che hanno un'influenza minore o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Generalmente la frequenza e la gravità delle reazioni avverse dipendono dalla dimensione della dose, dalla frequenza di somministrazione, dal metodo di somministrazione e dalla durata dell'esposizione.

Se si verificano reazioni avverse, la dose deve essere ridotta o la terapia interrotta e devono essere intraprese le necessarie misure terapeutiche correttive, quali la somministrazione di folinato di calcio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le reazioni avverse più comuni del metotrexato sono la soppressione del midollo osseo e il danno della mucosa che si manifesta come stomatite ulcerosa, leucopenia, nausea e altri disturbi gastrointestinali. Queste reazioni avverse sono generalmente reversibili e corrette in circa due settimane dopo la riduzione della singola dose di metotrexato o l'incremento dell'intervallo tra le dosi e/o l'utilizzo del folinato di calcio. Altre reazioni avverse frequenti includono, ad es., malessere, stanchezza anormale, brividi e febbre, capogiri e ridotta immunità alle infezioni.

Metotrexato provoca reazioni avverse maggiormente a dosi elevate e frequentemente ripetute, ad es. nel trattamento delle malattie tumorali. Le reazioni avverse segnalate per metotrexato sono riportate di seguito secondo la classificazione organi sistemi.

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ;  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ;  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non noto (non può essere stabilito sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Linfoma <sup>1</sup>			
Patologie del sistema ematolinfopoietico	Leucopenia	Depressione del midollo osseo, trombocitopenia, anemia		Ipogammaglobulinemia	Pancitopenia, eosinofilia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini, affaticamento, parestesia alle estremità		Emiparesi	Irritazione, disartria, afasia, letargia	
Patologie dell'occhio				Congiuntivite, visione offuscata	
Patologie cardiache				Pericardite, effusione pericardiale	
Patologie vascolari		Sanguinamento dal naso	Ipotensione, tromboembolismo	Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Polmonite, polmonite interstiziale (può essere fatale), fibrosi interstiziale	Dispnea, faringite <sup>2</sup>	Polmonite da Pneumocystis carinii, malattia polmonare ostruttiva interstiziale cronica, pleurite, tosse secca	Alveolite, Emorragia alveolare polmonare*
Patologie gastrointestinali <sup>3</sup>	Stomatite, anoressia, nausea, vomito, diarrea		Ulcere gastrointestinali ed emorragia, gengivite, enterite	Ematemesi	
Patologie epatobiliari	Transaminasi elevate.		Epatite acuta, epatotossicità, fibrosi periportale, cirrosi epatica		

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea eritematosa, alopecia	Prurito, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Fotoipersensibilità, depigmentazione, acne, orticaria, eritema multiforme, danno doloroso alla lesione psoriasica, ulcera cutanea.	Ecchimosi, foruncolosi, teleangectasia	Maggiore rischio di reazioni tossiche (necrosi dei tessuti molli, osteonecrosi) durante radioterapia, le lesioni psoriasiche possono peggiorare a causa della simultanea esposizione a metotrexato e radiazioni ultraviolette
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia, mialgia, osteoporosi, incremento noduli reumatici		
Patologie renali e urinarie		Danno renale, nefropatia		Disuria, azotemia, cistite, ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ulcera vaginale.	Ridotta libido, impotenza, disordini mestruali	Formazione di oociti e spermatozoi difettosi, oligospermia transitoria, infertilità, sanguinamento vaginale, ginecomastia	Aborto, danni fetali
Infezioni e infestazioni	Infezioni	Infezioni opportunistiche	Herpes zoster, sepsi		Sepsi che porta a morte
Disturbi del sistema immunitario		Reazione di tipo anafilattico			
Disturbi endocrini			Diabete mellito		
Disturbi psichiatrici			Depressione, confusione		

1. Può essere reversibile (vedere 4.4).
2. Vedere paragrafo 4.4.
3. Le gravi reazioni avverse gastrointestinali richiedono spesso la riduzione della dose. La stomatite ulcerosa e la diarrea richiedono la sospensione della terapia con metotrexato a causa del rischio di enterite ulcerativa e perforazione intestinale fatale.  
\*(effetto indesiderato segnalato in relazione all'uso di metotrexato per il trattamento di patologie reumatologiche o affini)

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio, talvolta fatali, a causa di un'assunzione di metotrexato orale giornaliera errata anziché settimanale. In questi casi, i sintomi che sono stati comunemente riportati sono reazioni ematologiche e gastrointestinali.

La tossicità del metotrexato interessa soprattutto gli organi ematopoietici. Il folinato di calcio neutralizza efficacemente gli effetti tossici ematopoietici immediati del metotrexato. La terapia con folinato di calcio parenterale deve essere avviata entro un'ora dopo la somministrazione di metotrexato. La dose di folinato di calcio deve essere almeno pari alla dose di metotrexato ricevuta dal paziente.

Il sovradosaggio massivo richiede l'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine per prevenire la precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. L'emodialisi o la dialisi peritoneale non risulta influenzare l'eliminazione del metotrexato. Al contrario, una clearance efficace di metotrexato è stata ottenuta mediante emodialisi intermittente usando un dializzatore così detto "ad alto flusso".

L'osservazione delle concentrazioni di metotrexato sierico è rilevante per determinare la giusta dose di folinato di calcio e la durata della terapia.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulanti, immunosoppressori, altri immunosoppressori

Codice ATC: L04AX03

#### Meccanismo di azione

Metotrexato (acido 4-amino-10-metilfolico) è un antagonista dell'acido folico che inibisce la riduzione dell'acido folico e l'aumento delle cellule tissutali. Metotrexato entra nella cellula attraverso un meccanismo di trasporto attivo di folati ridotti. A seguito della poligluttammazione di metotrexato causato dall'enzima folilpoligluttammato, aumenta la durata dell'effetto citotossico della sostanza attiva nella cellula. Metotrexato è una sostanza fase-specifica la cui azione principale è diretta alla fase S della mitosi cellulare. Agisce generalmente in modo più efficace per aumentare attivamente i tessuti, come le cellule maligne, il midollo osseo, le cellule fetali, l'epitelio della pelle, la mucosa orale e intestinale così come le cellule della vescica urinaria. Poiché la proliferazione delle cellule maligne è superiore a quella delle cellule normali, metotrexato può rallentare la proliferazione delle cellule maligne senza causare danni irreversibili al tessuto normale.

Il folinato di calcio è un acido folinico che viene utilizzato per proteggere le cellule normali dagli effetti tossici di metotrexato. Il folinato di calcio entra nella cellula attraverso un meccanismo di trasporto specifico, viene convertito nelle cellule in folati attivi e inverte l'inibizione della sintesi dei precursori del DNA e dell'RNA.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'effetto di metotrexato somministrato per via orale sembra essere dipendente dalla dimensione della dose. Le concentrazioni di picco nel siero sono raggiunte entro 1-2 ore. Generalmente una dose di metotrexato di 30 mg/m<sup>2</sup> o meno viene assorbita rapidamente e completamente. La biodisponibilità di metotrexato somministrato per via orale è alta (80-100%) a dosi di 30 mg/m<sup>2</sup> o meno. La saturazione dell'assorbimento inizia a dosi superiori a 30 mg/m<sup>2</sup> e l'assorbimento a dosi superiori a 80 mg/m<sup>2</sup> è incompleto.

Circa la metà di metotrexato assorbito si lega reversibilmente alle proteine del siero, ma è prontamente distribuita nei tessuti. L'eliminazione segue un modello trifasico. L'escrezione avviene principalmente attraverso i reni. Circa il 41% della dose viene escreta invariata nelle urine entro le prime sei ore, il 90% entro 24 ore. Una parte minore della dose viene escreta nella bile di cui è nota la circolazione enteroepatica. L'emivita è approssimativamente 3-10 ore dopo un trattamento a bassa dose e 8-15 ore dopo un trattamento ad alta dose. Se la funzionalità renale è compromessa, la concentrazione di metotrexato nel siero e nei tessuti può aumentare rapidamente.

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

Studi di tossicità cronica nei topi, nei ratti e nei cani hanno mostrato effetti tossici sotto forma di lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità. Gli studi sugli animali dimostrano che metotrexato compromette la fertilità ed è embriotossico e fetotossico. Gli effetti teratogeni sono stati identificati in quattro specie (ratti, topi, conigli, gatti). Nelle scimmie rhesus non si sono verificate malformazioni. Metotrexato è mutageno in vivo e in vitro. Ci sono evidenze che metotrexato provoca aberrazioni cromosomiche nelle cellule animali e nelle cellule del midollo osseo umano, ma il significato clinico di questi risultati non è stato stabilito. Gli studi di carcinogenicità nei roditori non indicano un'aumentata incidenza di tumori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio idrogeno fosfato anidro

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato (tipo A)

Cellulosa microcristallina

Talco

Magnesio stearato (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Blister: film in PVC di colore ambra e foglio di alluminio.

Confezioni:

Blister: 10, 12, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50 e 100 compresse.

Blister dose unitaria perforato in PVC/Alu nelle confezioni da 10x1, 12x1, 15x1, 20x1, 24x1, 25x1, 28x1, 30x1, 50x1 e 100x1 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.

Devono essere seguite appropriate procedure per la manipolazione sicura degli agenti citotossici. Quando si manipolano le compresse di metotrexato devono essere utilizzati guanti monouso. Le donne in gravidanza devono evitare la manipolazione delle compresse di metotrexato, se possibile.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319  
Pinner Road, North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Regno Unito

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

045586017 - "2,5 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586029 - "2,5 MG COMPRESSE" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586031 - "2,5 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586043 - "2,5 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586056 - "2,5 MG COMPRESSE" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586068 - "2,5 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586070 - "2,5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586082 - "2,5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586094 - "2,5 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586106 - "2,5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

045586118 - "2,5 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586120 - "2,5 MG COMPRESSE" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586132 - "2,5 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586144 - "2,5 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586157 - " 2,5 MG COMPRESSE" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586169 - "2,5 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586171 - "2,5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586183 - "2,5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586195 - "2,5 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

045586207 - "2,5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02/05/2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**