

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METOTREXATO AUROBINDO 25 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 25 mg di metotressato.

Un flaconcino da 2 ml contiene 50 mg di metotressato

Un flaconcino da 10 ml contiene 250 mg di metotressato

Un flaconcino da 20 ml contiene 500 mg di metotressato

Un flaconcino da 40 ml contiene 1000 mg di metotressato

Eccipiente con effetto noto:

Il medicinale contiene 4,425 mg/ml di sodio (0,192 mmol/ml di sodio).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione trasparente, di colore giallo, con pH di circa 8,5 (8,0-9,0).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il metotressato è utilizzato da solo o in associazione ad altri medicinali antitumorali nel trattamento di:

- Leucemie linfocitiche acute
- Linfomi non-Hodgkin di grado medio o alto negli adulti
- Linfomi non-Hodgkin in pazienti pediatrici
- Tumore della testa e del collo metastatico o recidivante
- Terapia adiuvante del carcinoma mammario dopo resezione tumorale o mastectomia
- Carcinoma mammario in stadio avanzato
  - Coriocarcinoma e altri tumori trofoblastici (in monoterapia in pazienti a basso rischio o in terapia di associazione in pazienti ad alto rischio)
- Terapia adiuvante e neoadiuvante per l'osteosarcoma

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### AVVERTENZE

Se il metotressato è usato per il trattamento di **patologie tumorali**, è necessario **correggere la dose con cautela** in funzione dell'area di superficie corporea. Dopo la somministrazione di **dosi calcolate non correttamente**, sono stati segnalati casi letali di intossicazione.

Metotressato può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa, endoarteriosa e intratecale.

La dose è generalmente calcolata per m<sup>2</sup> di area di superficie corporea (BSA).

METOTREXATO AUROBINDO 25 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione deve essere somministrato esclusivamente da medici con esperienza nella chemioterapia con antimetaboliti e nelle altre indicazioni. È utile

che il trattamento con metotressato si articoli in funzione delle seguenti posologie.

Terapia a basse dosi	Dose singola inferiore a 100 mg/m <sup>2</sup>
Terapia a dosi intermedie	Dose singola tra 100 mg/m <sup>2</sup> e 1000 mg/m <sup>2</sup>
Terapia ad alte dosi	Dose singola superiore a 1000/m <sup>2</sup>
Per le dosi di metotressato che superano i 100 mg/m <sup>2</sup> circa in singola dose, il trattamento con metotressato deve essere seguito dalla somministrazione di calcio folinato (si veda terapia di salvataggio con calcio folinato).	

Le raccomandazioni in merito all'applicazione e al dosaggio della somministrazione di metotressato (terapia a basse dosi, principalmente nel quadro di una polichemioterapia) per le diverse indicazioni variano in misura considerevole. Di seguito sono illustrati alcuni dosaggi e protocolli terapeutici comuni che si sono dimostrati efficaci nel trattamento del disturbo in ciascun caso. Inoltre numerose polichemioterapie differenti comprendenti metotressato si sono dimostrate efficaci per le diverse indicazioni della terapia con metotressato ad alte dosi. Nessuno di questi protocolli terapeutici può attualmente essere definito una terapia standard. Dal momento che le raccomandazioni in merito all'applicazione e al dosaggio della terapia con metotressato a dosaggi bassi ed elevati variano, si illustrano esclusivamente le linee guida usate più comunemente, da considerarsi degli esempi. La terapia con metotressato ad alte dosi deve essere adottata soltanto se la concentrazione di creatinina rientra nell'intervallo normale. Se sussistono evidenze che indicano compromissione della funzionalità renale (per es. effetti indesiderati rilevanti da precedente terapia con metotressato o alterazione del flusso urinario), occorre determinare la clearance della creatinina. Per i dosaggi, il metodo e la sequenza di somministrazione è necessario consultare i protocolli attualmente pubblicati.

In alcune malattie neoplastiche metotressato può essere utilizzato a dosi molto elevate (>1 g). Patologie che sono state trattate con successo mediante metotressato ad alte dosi in monoterapia o in associazione ad altri citostatici sono la leucemia linfatica acuta, il sarcoma osteogenico e alcuni tumori solidi. La terapia ad alte dosi viene generalmente somministrata come infusione nell'arco di 24 h.

Dosi elevate possono causare la precipitazione del metotressato o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Come misura preventiva, si raccomandano un elevato volume di produzione di liquidi e l'alcalinizzazione dell'urina a un pH di 6,5-7,0 tramite somministrazione orale o endovenosa di bicarbonato di sodio (per es. compresse da 625 mg da assumere 5 volte al giorno ogni 3 ore) o acetazolamide (per es. 500 mg per via orale quattro volte al giorno).

Prima di iniziare la terapia di associazione con metotressato ad alte dosi, la conta leucocitaria e piastrinica devono superare i rispettivi valori minimi (leucociti da 1.000 a 1.500/μl, piastrine da 50.000 a 100.000/μl). Durante la terapia con metotressato ad alte dosi, occorre verificare a intervalli regolari la concentrazione sierica di metotressato. Nei singoli protocolli terapeutici è possibile rinvenire le tempistiche di prelievo dei campioni e i valori massimi per le concentrazioni sieriche tossiche di metotressato che richiedono misure quali l'aumento della dose di calcio folinato o l'apporto di fluidi per via endovenosa. Durante un ciclo di terapia comprendente metotressato ad alte dosi, come misura di profilassi per prevenire effetti nefrotossici, sono necessari un apporto di fluidi per via endovenosa e alcalinizzazione dell'urina. Durante l'infusione di metotressato si devono monitorare il flusso e il livello del pH delle urine. Dopo un trattamento con metotressato ad alte dosi deve essere attuata una terapia di salvataggio con calcio folinato.

#### *Terapia di salvataggio con calcio folinato*

La terapia di salvataggio con calcio folinato si rende necessaria quando metotressato è somministrato a dosi superiori a 100 mg/m<sup>2</sup> BSA.

Di norma la prima dose di calcio folinato è di 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>), da somministrarsi 12-24 ore (24 ore al più

tardi) dopo l'avvio dell'infusione di metotressato. La stessa dose si deve somministrare ogni 6 ore per 72 ore. Dopo diverse dosi per via parenterale si può passare al trattamento con la formulazione orale.

Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotressato si deve misurare il livello residuo di metotressato. Se il livello residuo di metotressato è  $>0,5 \mu\text{mol/l}$  potrebbe essere necessario intensificare la posologia della terapia di salvataggio.

Oltre alla somministrazione di calcio folinato, occorre garantire la tempestiva escrezione di metotressato mediante

- mantenimento di un'elevata produzione di urina (idratazione adeguata)
- alcalinizzazione dell'urina (per es. con bicarbonato di sodio 8,4%)

La funzionalità renale deve essere monitorata tramite misurazioni giornaliere della creatinina sierica. Per informazioni più dettagliate, si veda il riassunto delle caratteristiche del prodotto di calcio folinato. Se si manifestano segni di leucopenia, si consiglia di sospendere temporaneamente la somministrazione di metotressato.

Le seguenti posologie sono da considerarsi esclusivamente degli esempi.

#### ***Leucemia linfatica acuta***

- $3,3 \text{ mg/m}^2$  in associazione ad altri citostatici una volta al giorno per 4-6 settimane.
- $2,5 \text{ mg/kg}$  ogni due settimane.
- $30 \text{ mg/m}^2/\text{settimana}$  durante la terapia di mantenimento.
- $20 \text{ mg/m}^2$  in associazione ad altri citostatici una volta a settimana.

#### ***Nei bambini:***

Dosi tra i  $1.000$  e i  $5.000 \text{ mg/m}^2$  di BSA e.v. sono state usate sequenzialmente (con successiva somministrazione di leucovorin) per il consolidamento della remissione e la terapia di mantenimento. Il trattamento per via orale con dosi fino a  $20 \text{ mg/m}^2/\text{settimana}$  è stato utilizzato insieme alla somministrazione endovenosa e alla profilassi intratecale del SNC come terapia di mantenimento.

#### ***Negli adulti:***

La terapia di mantenimento con il regime di associazione sequenziale POMP e la profilassi intratecale del SNC con metotressato è convenzionale. In caso di recidiva, è possibile tentare la somministrazione di metotressato ad alte dosi.

#### ***Coriocarcinoma e patologie trofoblastiche simili (per es. mola idatidiforme e mola invasiva)***

$15-30 \text{ mg/m}^2$  per via intramuscolare per cinque giorni. Di norma tali cicli possono essere ripetuti da 3 a 5 volte a seconda della necessità, con una o più settimane di riposo tra un ciclo e l'altro, fino alla scomparsa di sintomi di tossicità manifesti.

#### ***Linfomi non-Hodgkin***

Gli stadi I o II del linfoma di Burkitt sono stati trattati con metotressato (per via orale). I linfomi e i linfosarcomi in stadio III possono rispondere a metotressato somministrato in dosi di  $0,625-2,5 \text{ mg/kg}$  di peso corporeo al giorno nel quadro di una polichemioterapia e in dosi di  $90-900 \text{ mg/m}^2$  come infusione endovenosa, seguite da somministrazione di calcio folinato.

Nei linfomi non-Hodgkin nei bambini, metotressato è somministrato in funzione della fase della malattia e del tipo istologico nell'ambito di diverse polichemioterapie alle dosi adeguate. Intervallo di dosaggio per la terapia con metotressato a dosaggio intermedio o elevato: dosi singole di  $300-5.000 \text{ mg/m}^2$  come infusione endovenosa.

#### ***Tumore della testa e del collo***

Monoterapia: possono essere somministrati  $40-60 \text{ mg/m}^2$  una volta a settimana mediante iniezione endovenosa in bolo.

Nel trattamento di tumori metastatici o recidivanti sono state usate infusioni endovenose di  $240-1.080 \text{ mg/m}^2$  con terapia di salvataggio con calcio folinato. Sono state inoltre impiegate infusioni endoarteriose di metotressato.

#### ***Carcinoma mammario***

L'associazione ciclica prolungata di ciclofosfamide, metotressato e fluorouracile ha dato buoni risultati quando

utilizzata come terapia adiuvante alla mastectomia radicale nel carcinoma mammario primario con linfonodi ascellari positivi. La dose di metotressato è di 40 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa al primo e all'ottavo giorno del ciclo. Metotressato, alle dosi endovenose di 10-60 mg/m<sup>2</sup>, è anche comunemente incluso nei regimi di associazione ciclici con altri farmaci citotossici nel trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato.

### ***Osteosarcoma***

Una chemioterapia di associazione efficace richiede la somministrazione di diversi chemioterapici citotossici. Oltre ad alte dosi di metotressato con terapia di salvataggio con calcio folinato, è possibile somministrare doxorubicina, cisplatino e un'associazione di bleomicina, ciclofosfamide e dactinomicina (BCD). La dose iniziale per il trattamento con metotressato ad alte dosi è di 12 g/m<sup>2</sup>. Se la dose non è sufficiente a raggiungere le concentrazioni sieriche di picco di 10-3M alla fine dell'infusione, per i trattamenti successivi è possibile incrementare la dose fino a 15 g/m<sup>2</sup>. Se il paziente vomita o non riesce a tollerare il trattamento orale, si somministra calcio folinato per via e.v. o i.m.

### ***Popolazioni particolari:***

#### *Compromissione della funzionalità renale*

Metotressato deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere corretta come segue:

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>% della dose che deve essere somministrata</b>
>50	100% della dose
20 - 50	50% della dose
<20	metotressato non deve essere utilizzato

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Metotressato deve essere somministrato con estrema cautela, se è necessario che sia somministrato, a pazienti con patologie epatiche precedenti o in corso, soprattutto se causate dall'alcol. Metotressato è controindicato se i valori della bilirubina sono >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti con accumulo patologico di liquidi*

L'eliminazione di metotressato è ridotta nei pazienti con accumulo patologico di liquidi (liquidi nel terzo spazio) quali asciti o versamenti pleurici che potrebbero determinare un prolungamento dell'emivita di eliminazione plasmatica di metotressato e tossicità inattesa. Prima di iniziare il trattamento con metotressato è necessario drenare le asciti e il cavo pleurico. La dose di metotressato deve essere ridotta in funzione delle concentrazioni sieriche di metotressato.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani occorre prendere in considerazione una riduzione della dose a causa di una ridotta funzionalità epatica e renale e di inferiori riserve di folato determinate dall'avanzare dell'età.

### ***Modo di somministrazione***

Per le precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- Insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, vedere paragrafo 4.2).
  - Discrasie ematiche preesistenti, quali ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.

- Infezioni serie, acute o croniche, quali tubercolosi e HIV.
- Ulcere nella cavità orale e nota malattia ulcerosa gastrointestinale in atto.
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti sottoposti al trattamento devono essere oggetto di adeguata supervisione al fine di individuare e valutare con ritardo minimo segni di possibili effetti tossici o reazioni avverse. Metotressato deve pertanto essere somministrato esclusivamente da, o sotto il controllo di, medici la cui conoscenza ed esperienza comprende l'uso di terapie con antimetaboliti. Poiché potrebbero manifestarsi reazioni tossiche gravi o persino letali, il paziente deve essere pienamente informato dei rischi a cui potrebbe andare incontro e delle misure di sicurezza raccomandate. Tuttavia dosi che superano i 20 mg/settimana possono essere associate a incrementi significativi della tossicità, in particolare mielosoppressione.

È stato segnalato che metotressato determina nell'uomo compromissione della fertilità, oligospermia, disfunzioni mestruali e amenorrea, durante e per un breve periodo a seguito dell'interruzione della terapia. Nell'uomo metotressato causa inoltre embriotossicità, aborto e malformazioni del feto. I possibili rischi degli effetti sulla riproduzione devono pertanto essere oggetto di discussione con i pazienti in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

##### **Misure di sicurezza ed esami raccomandati:**

*Prima di iniziare la terapia o al momento di riprendere la terapia dopo un periodo di riposo:*

Emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, esame a raggi X del torace e test di funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere la possibilità di tubercolosi ed epatite.

*Durante la terapia (almeno una volta al mese nei primi sei mesi e successivamente almeno ogni tre mesi):  
Occorre prendere in considerazione un aumento della frequenza di monitoraggio anche quando si procede a un incremento della dose.*

- Esame della cavità orale e della gola al fine di determinare eventuali **alterazioni delle mucose**.
- **Emocromo completo** con conta differenziale e conta piastrinica. La soppressione dell'ematopoiesi indotta da metotressato può verificarsi bruscamente e a dosi apparentemente sicure. In caso di riduzione significativa dei leucociti e delle piastrine, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere istituita un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere informati della necessità di riferire tutti i segni e sintomi che sembrano indicare un'infezione in atto. Nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali ematotossici (per es. leflunomide), si devono monitorare attentamente l'emocromo e la conta piastrinica.
- Test di **funzionalità epatica**: occorre prestare particolare attenzione all'insorgenza di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto se si manifestano anomalie nei test di funzionalità epatica o nelle biopsie del fegato, o se queste si sviluppano nel corso della terapia. Tali anomalie devono rientrare nel range di normalità entro due settimane, dopo le quali il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico.

Sono necessarie ulteriori indagini al fine di stabilire se test periodici di funzionalità epatica o il propeptide del collagene di tipo III siano sufficientemente in grado di individuare l'epatotossicità. Tale valutazione deve operare una distinzione tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio, per es. precedente consumo eccessivo di alcol, livelli elevati persistenti degli enzimi epatici, anamnesi di epatopatia, anamnesi familiare di disturbi epatici ereditari, diabete mellito, obesità, contatto pregresso con farmaci o sostanze epatotossiche e trattamento prolungato con metotressato o dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.

Monitoraggio di enzimi epatici nel siero: è stato segnalato un aumento temporaneo dei livelli di transaminasi

oltre due o tre volte il limite superiore della norma, con una frequenza del 13-20%. In caso di incremento costante degli enzimi epatici, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

A causa del potenziale effetto tossico sul fegato, durante il trattamento con metotressato non devono essere somministrati ulteriori medicinali epatotossici, *a meno che non sia chiaramente necessario*, e il consumo di alcol deve essere evitato o molto ridotto (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali epatotossici (per es. leflunomide), occorre effettuare un attento monitoraggio degli enzimi epatici. Quest'ultimo deve essere preso in considerazione anche quando i medicinali epatotossici sono co-somministrati.

- La **funzionalità renale** deve essere monitorata mediante test di funzionalità renale e analisi delle urine (vedere anche 4.2 e 4.3). Dal momento che metotressato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di insufficienza renale si può manifestare un incremento delle concentrazioni sieriche che può dare origine a gravi effetti indesiderati.

In caso di possibile alterazione della funzionalità renale (per es. in pazienti anziani), è necessario un attento monitoraggio. Ciò si applica specialmente alla somministrazione concomitante di medicinali che incidono sull'escrezione di metotressato, che provocano danni renali (per es. farmaci antinfiammatori non steroidei) o che possono potenzialmente determinare disturbi ematopoietici. La disidratazione può inoltre potenziare la tossicità di metotressato. Si raccomanda l'alcalinizzazione dell'urina e di favorire un'elevata diuresi, soprattutto nel trattamento ad alte dosi.

- **Apparato respiratorio:** può manifestarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica e sono stati segnalati casi di decesso. I sintomi comprendono in genere dispnea, tosse (soprattutto tosse secca non produttiva) e febbre, per i quali i pazienti devono essere monitorati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono essere informati del rischio di polmonite e deve essere consigliato loro di contattare immediatamente il medico qualora dovessero sviluppare tosse persistente o dispnea.

Nei pazienti con sintomi polmonari metotressato deve essere sospeso e deve essere condotta un'indagine accurata (comprensiva di esame a raggi X del torace) al fine escludere una possibile infezione. Se si sospetta una pneumopatia indotta da metotressato, è necessario iniziare un trattamento con corticosteroidi e non riprendere la terapia con metotressato.

I sintomi polmonari richiedono una rapida diagnosi e l'interruzione del trattamento con metotressato. La polmonite può manifestarsi con qualsiasi dosaggio.

- A causa del suo effetto sul **sistema immunitario**, metotressato può compromettere la risposta ai vaccini e interferire con i risultati dei test immunologici. Occorre inoltre prestare particolare attenzione in caso di infezioni croniche e inattive (per es. herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di una possibile attivazione delle stesse. Non devono essere effettuate vaccinazioni concomitanti con vaccini vivi.
- In pazienti trattati con metotressato a basse dosi, possono insorgere **linfomi maligni**, nel qual caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non manifesta segni di regressione spontanea, è necessario iniziare una terapia citotossica.
- Prima di iniziare il trattamento con metotressato è necessario drenare **le asciti e i versamenti pleurici** (vedere paragrafo 4.2).
- **Diarrea e stomatiti ulcerose** possono avere effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia; diversamente potrebbero verificarsi enterite emorragica e decesso da perforazione intestinale.
- I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti **acido folico, acido folinico** o i loro derivati potrebbero ridurre l'efficacia di metotressato.

- Non si raccomanda l'utilizzo in **bambini di età <3 anni**, poiché per questa popolazione non sono disponibili dati sufficienti di efficacia e sicurezza (vedere paragrafo 4.2).
- Tossicità cutanea: a causa del rischio di fototossicità i pazienti devono evitare **la luce del sole e i solarium**.
- **Trattamento ad alte dosi** Durante il trattamento ad alte dosi si deve somministrare in concomitanza acido folinico. Le concentrazioni sieriche di metotressato sono un valido indicatore del periodo di tempo per cui deve essere continuato il trattamento con acido folinico. Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotressato si deve misurare il livello residuo di metotressato. Se il livello residuo di metotressato è <0,5 µmol/l, non è necessario un ulteriore trattamento con acido folinico.

Il medicinale contiene 0,192 mmol di sodio per ml di soluzione (4,425 mg/ml). Le dosi inferiori a 5 ml contengono meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e sono quindi essenzialmente "prive di sodio", ma devono essere prese in considerazione dai pazienti che seguono un regime dietetico iposodico nel caso in cui la dose superi i 5 ml.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Di norma metotressato viene usato principalmente in associazione ad altri citostatici. Tossicità additiva può manifestarsi nel corso di chemioterapie di associazione con medicinali dallo stesso effetto farmacologico, specialmente riguardanti inibizione midollare, tossicità renale, gastrointestinale e polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Negli esperimenti sull'animale farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), tra cui acido salicilico, hanno causato una riduzione della secrezione tubulare di metotressato e hanno pertanto determinato un aumento dei suoi effetti tossici. Tuttavia in studi clinici in cui i FANS e l'acido salicilico sono stati somministrati come farmaci concomitanti a pazienti con artrite reumatoide, non è stato osservato nessun aumento delle reazioni avverse. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci può proseguire durante la terapia con metotressato, ma soltanto sotto stretto controllo medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di ulteriori medicinali epatotossici aumentano la probabilità che si verifichino effetti epatotossici determinati da metotressato.

I pazienti che assumono medicinali potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotressato (per es. leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere attentamente monitorati per possibile aumento dell'epatotossicità. Durante il trattamento con metotressato il consumo di alcol deve essere evitato.

Si tengano presenti le interazioni farmacocinetiche tra metotressato, anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotressato) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita di 5-fluorouracile).

Salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetraciclina, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido para-aminobenzoico spiazzano il metotressato dai siti di legame con l'albumina sierica, incrementandone pertanto la biodisponibilità (aumento indiretto della dose).

Probenecid e gli acidi organici deboli possono inoltre ridurre la secrezione tubulare di metotressato e determinare pertanto anche aumenti indiretti della dose.

Gli antibiotici come penicilline, glicopeptidici, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina possono, in casi specifici, ridurre la clearance renale di metotressato, determinando di conseguenza un possibile aumento delle concentrazioni sieriche di metotressato con tossicità simultanea ematologica e gastrointestinale.

Gli antibiotici orali quali tetraciclina, cloramfenicolo e antibiotici non assorbibili ad ampio spettro possono ridurre l'assorbimento intestinale di metotressato o interferire con la circolazione enteroepatica inibendo la flora intestinale o sopprimendo il metabolismo batterico.

In caso di (pre)trattamento con sostanze che possono determinare reazioni avverse a livello del midollo osseo (per

es. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), occorre considerare il rischio di marcati disturbi ematopoietici durante la terapia con metotressato.

La somministrazione concomitante di farmaci che causano carenza di acido folico (per es. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo) può determinare un incremento della tossicità di metotressato. Nei pazienti che presentano carenza di acido folico occorre pertanto esercitare particolare cautela. D'altro canto, la somministrazione concomitante di farmaci contenenti acido folinico o di preparati vitaminici contenenti acido folico o derivati può compromettere l'efficacia di metotressato.

In genere con la somministrazione concomitante di METOTREXATO AUROBINDO e trattamenti di base (per es. composti dell'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) non si manifesta un aumento degli effetti tossici di metotressato.

La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica, quali omeprazolo o pantoprazolo, può determinare interazioni. La somministrazione concomitante di metotressato e omeprazolo ha determinato un ritardo dell'eliminazione renale di metotressato. In associazione a pantoprazolo, è stato segnalato un caso di inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotressato con mialgia e brividi.

Sebbene l'associazione di metotressato e sulfasalazina possa potenziare l'efficacia di metotressato tramite l'inibizione correlata a sulfasalazina della sintesi dell'acido folico e determinare pertanto un aumento del rischio di effetti indesiderati, questi ultimi sono stati osservati esclusivamente in singoli pazienti nell'ambito di diversi studi clinici.

Metotressato può ridurre la clearance di teofillina. Durante la somministrazione concomitante di metotressato devono pertanto essere monitorati i livelli ematici di teofillina.

Durante la terapia con metotressato occorre evitare il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande contenenti caffeina, tè nero), dal momento che la possibile interazione tra metotressato e metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina può ridurre l'efficacia di metotressato.

L'associazione di metotressato e leflunomide può incrementare il rischio di pancitopenia. Metotressato determina un aumento dei livelli plasmatici di mercaptopurine. La loro associazione potrebbe richiedere pertanto una correzione della dose.

Specialmente in caso di intervento chirurgico ortopedico, in cui la sensibilità alle infezioni è maggiore, l'associazione di metotressato e immunomodulatori deve essere adottata con cautela.

In associazione ad altri agenti citostatici, deve essere preso in considerazione un ritardo nella clearance di metotressato.

A causa del suo possibile effetto sul sistema immunitario, metotressato può falsificare i risultati dei vaccini e degli esami (procedure immunologiche per registrare la reazione immunitaria). Durante la terapia con metotressato non devono essere effettuate vaccinazioni concomitanti con vaccini vivi (vedere paragrafo 4.3).

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

##### *Gravidanza:*

Metotressato è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Negli studi sull'animale, metotressato ha evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Metotressato si è dimostrato teratogeno negli umani e sono stati segnalati morte fetale e/o anomalie congenite ad esso correlate. L'esposizione di un numero limitato di donne in gravidanza (42) ha portato a un aumento dell'incidenza (1:14) di malformazioni (craniche, cardiovascolari e delle estremità). Quando metotressato è stato interrotto prima del concepimento, sono state segnalate gravidanze normali.

Nelle donne in età fertile occorre escludere con certezza l'eventualità di una gravidanza in corso mediante misure adeguate, per es. test di gravidanza, prima di iniziare la terapia. Durante la terapia con metotressato le donne non



devono entrare in stato di gravidanza. Durante il trattamento con METOTREXATO AUROBINDO e per almeno i 6 mesi successivi i pazienti in età sessualmente matura (donne e uomini) devono usare un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.4). Se tuttavia in questo periodo di tempo si instaura una gravidanza, è necessario che un medico illustri i rischi relativi agli effetti dannosi sul bambino associati al trattamento.

Dal momento che metotressato può essere genotossico, a tutte le donne che intendono entrare in stato di gravidanza si raccomanda di ricorrere a una consulenza genetica, se possibile già prima della terapia. Prima di iniziare la terapia gli uomini devono inoltre rivolgersi a un medico per valutare la possibilità di conservare lo sperma.

#### *Allattamento:*

Poiché metotressato è escreto nel latte materno e può determinare tossicità nei bambini allattati al seno, durante il periodo di allattamento il trattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Qualora si riveli necessario l'impiego del farmaco durante l'allattamento, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima del trattamento.

#### *Fertilità:*

Gli studi sull'animale dimostrano che metotressato compromette la fertilità.

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

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi del sistema nervoso centrale, quali affaticamento e sonnolenza. METOTREXATO AUROBINDO altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La comparsa e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal livello del dosaggio e dalla frequenza della somministrazione di METOTREXATO AUROBINDO. Tuttavia, dal momento che reazioni avverse gravi possono manifestarsi anche a dosi inferiori, è indispensabile che il medico monitori i pazienti a intervalli brevi e regolari.

Se riconosciuti prontamente, gli effetti indesiderati sono per la maggior parte reversibili. Qualora si verificano tali reazioni avverse, è necessario ridurre il dosaggio o interrompere la terapia e adottare adeguate contromisure (vedere paragrafo 4.9).

La terapia con metotressato deve essere ripresa esclusivamente con cautela, dopo accurata valutazione della necessità del trattamento e con una maggiore attenzione alla possibile ricomparsa di tossicità.

La frequenza in questa tabella è definita mediante la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dopo la tabella vengono forniti ulteriori dettagli.

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

Possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Dopo somministrazione intramuscolare di metotressato possono occasionalmente manifestarsi reazioni avverse (sensazione di bruciore) o danni (formazione di ascesso sterile, distruzione di tessuto adiposo) locali in prossimità del sito di iniezione.

	<b>Molto comuni</b>	<b>Comuni</b>	<b>Non comuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Molto rari</b>
<b>Infezioni e infestazioni*</b>					Sepsi, infezioni opportunistiche e (in alcuni casi fatali), infezioni

					causate da citomegalovirus
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>			Singoli casi di linfoma che in diverse occasioni si sono attenuati con l'interruzione del trattamento con metotressato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire che la terapia con metotressato aumenta l'incidenza di linfomi		
<b>Patologie del sistema emolinfopoi etico*</b>		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosi, disturbi emopoietici.	Anemia megaloblastica	Gravi cicli di mielodepressione, anemia aplastica. Linfadenopatia, disturbi linfoproliferativi (parzialmente reversibili), eosinofilia e neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					Immunosoppressione, ipogammaglobulinemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>					Insomnia
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>		Cefalea, affaticamento, sonnolenza	Vertigini, confusione, depressione, convulsioni, leucoencefalopatia/encefalopatia	Grave alterazione della vista, alterazioni dell'umore	Dolore, astenia muscolare o parestesia delle estremità, alterazioni nel gusto (gusto metallico), meningismo (paralisi, vomito),

					meningite asettica acuta
<b>Patologie dell'occhio</b>				Disturbi visivi	Congiuntivite, retinopatia
<b>Patologie cardiache</b>				Pericardite, versamento pericardico, tamponamento pericardico	
<b>Patologie vascolari</b>				Ipotensione, eventi tromboemboli ci (compresi trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica, embolia polmonare).	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Complicanze polmonari dovute a alveolite/polm onite interstiziale e decessi correlati (indipendente mente dalla dose e dalla durata del trattamento con metotressato). Sintomi tipici possono essere: malessere generale; tosse secca e irritativa; affanno sfociale in dispnea a	Fibrosi polmonare	Faringite, apnea, asma bronchiale	Polmonite da Pneumocystis jiroveci (carinii), affanno, pneumopatia ostruttiva cronica. Sono state osservate anche infezioni tra cui polmonite. Versamento pleurico.

		<p>riposo, dolore al torace, febbre. Se si sospettano tali complicanze, il trattamento con METOTREXATO AUROBINDO deve essere interrotto immediatamente ed è necessario escludere eventuali infezioni (inclusa polmonite).</p>			
<p><b>Patologie gastrointestinali*</b></p>	<p>Perdita di appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazioni e ulcerazioni delle mucose della cavità orale e della gola (specialmente nelle prime 24-48 ore successive alla somministrazione di metotressato). Stomatite, dispepsia</p>	<p>Diarrea (specialmente nelle prime 24-48 ore successive alla somministrazione di metotressato).</p>	<p>Ulcere e sanguinamento gastrointestinali.</p>	<p>Enterite, melena. Gengivite, malassorbimento</p>	<p>Ematemesi, megacolon tossico</p>
<p><b>Patologie epatobiliari</b></p>	<p>Incremento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT, fosfatasi alcalina e bilirubina).</p>		<p>Sviluppo di steatosi epatica, fibrosi e cirrosi epatica (si manifesta di frequente a prescindere da valori normali e regolarmente monitorati</p>	<p>Epatiti acute ed epatotossicità.</p>	<p>Riattivazione di epatite cronica, degenerazione epatica acuta. Inoltre sono state osservate epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (si</p>

			degli enzimi epatici); metabolismo diabetico; riduzione dell'albumina sierica.		vedano anche le note relative alla biopsia epatica nel paragrafo 4.4).
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Esantema, eritema, prurito.	Orticaria, fotosensibilità, maggiore pigmentazione della cute, perdita di capelli, aumento dei noduli reumatoidi, herpes zoster, lesioni dolorose della placca psoriasica; reazioni tossiche gravi: vasculite, eruzione erpetica della cute, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).	Aumento delle alterazioni nella pigmentazione delle unghie, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose.	Paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia. Inoltre sono state segnalate nocardiosi, micosi da histoplasma e cryptococcus e herpes simplex disseminata. Vasculite allergica, idrosadenite.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Artralgia, mialgia, osteoporosi.	Frattura da stress.	
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Infiammazione e ulcerazione della vescica urinaria (anche associata a ematuria), disuria.	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.	Proteinuria.
<b>Patologie dell'apparato</b>			Infiammazione e ulcerazione		Perdita di libido,

<b>riproduttivo e della mammella</b>			della vagina.		impotenza, oligospermia, ciclo mestruale irregolare, perdite vaginali, infertilità.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Reazioni allergiche gravi sfocianti in shock anafilattico.		Febbre, compromissione del processo di guarigione delle ferite.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### *Sintomi di sovradosaggio*

La tossicità di metotressato incide principalmente sul sistema emopoietico e sull'apparato gastrointestinale. I sintomi comprendono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielodepressione, mucosite, stomatite, ulcerazione orale, nausea, vomito, ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale. Alcuni pazienti non manifestano segni di sovradosaggio.

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

##### *Misure terapeutiche in caso di sovradosaggio*

Il calcio folinato è l'antidoto specifico impiegato per neutralizzare gli effetti tossici indesiderati di metotressato.

In caso di sovradosaggio accidentale, una dose di calcio folinato uguale o superiore alla dose dannosa di metotressato deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare entro un'ora e la somministrazione deve proseguire sino a quando i livelli sierici di metotressato non saranno inferiori a 10-7 mol/l.

In caso di sovradosaggio massiccio, potrebbero rendersi necessarie idratazione e alcalinizzazione dell'urina al fine di evitare la precipitazione di metotressato o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Né l'emodialisi, né la dialisi peritoneale hanno evidenziato un miglioramento dell'eliminazione di metotressato. Con emodialisi acuta e intermittente mediante dializzatore ad alto flusso è stata segnalata una clearance di metotressato efficace.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

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

##### *Meccanismo di azione*

Metotressato è un antagonista dell'acido folico che appartiene alla classe dei citotossici noti come antimetaboliti. Agisce tramite inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato reductasi, inibendo in questo modo la sintesi del DNA.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

##### *Distribuzione*

La somministrazione sottocutanea, endovenosa e intramuscolare ha evidenziato una biodisponibilità simile. Il legame proteico di metotressato è pari a circa il 50%. Dopo essersi distribuito nei tessuti dell'organismo, si rilevano

concentrazioni elevate specialmente in fegato, reni e milza sotto forma di poliglutammati, che possono perdurare per settimane o mesi. Quando è somministrato in piccole dosi, metotressato raggiunge il liquor in quantità minime; a dosi elevate (300 mg/kg di peso corporeo) sono state misurate concentrazioni tra i 4 e i 7 µg/ml nel liquor.

#### *Biotrasformazione*

L'emivita terminale media è di 6-7 ore ed evidenzia notevoli variazioni (3-17 ore). L'emivita può prolungarsi fino a 4 volte il tempo normale in pazienti con accumulo di liquidi nel terzo spazio (versamento pleurico, asciti). Circa il 10% del metotressato somministrato è metabolizzato a livello epatico. Il metabolita principale è 7-idrossimetotressato.

Nei ratti e nelle scimmie metotressato attraversa la barriera placentare.

#### *Eliminazione*

L'escrezione avviene per la maggior parte in forma immodificata, principalmente a livello renale mediante filtrazione glomerulare e secrezione attiva nei tubuli prossimali. Circa il 5-20% di metotressato e l'1-5% di 7-idrossimetotressato sono eliminati tramite la bile. Si evidenzia inoltre una marcata circolazione enteroepatica.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione risulta significativamente ritardata. La compromissione dell'eliminazione in caso di insufficienza epatica non è nota.

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

#### *Tossicità cronica*

Studi di tossicità cronica condotti su topi, ratti e cani hanno evidenziato effetti tossici sotto forma di lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

#### *Potenziale mutageno e carcinogeno*

Studi a lungo termine su ratti, topi e criceti non hanno mostrato alcuna evidenza di potenziale tumorale di metotressato. Metotressato induce mutazioni geniche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Negli umani sussiste un sospetto di effetto mutageno.

#### *Tossicologia riproduttiva*

Effetti teratogeni sono stati individuati in quattro specie (ratti, topi, conigli e gatti). Nei macachi rhesus non si sono manifestate malformazioni paragonabili a quelle che potrebbero verificarsi negli umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio  
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)  
Acido cloridrico (per la correzione del pH)  
Acqua per soluzioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Acidi e ossidanti forti. Durante i regimi di associazione con clorpromazina cloridrato, droperidolo, idarubicina, metoclopramide cloridrato, soluzione di eparina, prednisolone sodio fosfato e prometazina cloridrato si è osservata formazione di un precipitato o di una soluzione torbida.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Flaconcino ancora sigillato: 24 mesi.*

*Flaconcino dopo prima apertura: Usare immediatamente dopo l'apertura.*

*Soluzione dopo diluizione:* La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per soluzioni contenenti 4,0 o 8,0 mg/ml di metotressato in 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio e in 50 mg/ml (5%) di glucosio conservate per 30 giorni a 2-8 °C al riparo dalla luce e a 25 °C in condizioni di illuminazione normale. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per soluzioni contenenti 0,1 mg/ml di metotressato in 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio e in 50 mg/ml (5%) di glucosio conservate per 30 giorni a 2-8°C al riparo dalla luce e per 5 giorni a 25 °C in condizioni di illuminazione normale.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

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

Conservare a temperatura inferiore ai 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura del flaconcino e dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcini di vetro incolore sterile di tipo I, chiusi con tappo di gomma bromobutilica di tipo I e sigillati con ghiera in alluminio e capsula in propilene. I flaconcini possono essere o meno rivestiti con una guaina protettiva in plastica.

*Confezioni:*

1 flaconcino da 2 ml

1 flaconcino da 10 ml

1 flaconcino da 20 ml

1 flaconcino da 40 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

I preparati parenterali di metotressato non contengono conservanti antimicrobici. Le soluzioni inutilizzate devono pertanto essere eliminate.

I preparati parenterali di metotressato possono contenere le seguenti soluzioni endovenose per infusione: 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio, 50 mg/ml (5%) di glucosio. Non si devono miscelare altri medicinali con METOTREXATO AUROBINDO all'interno dello stesso contenitore per l'infusione.

##### **Manipolazione e smaltimento dei citostatici:**

- La manipolazione deve avvenire in conformità alla normativa locale. La manipolazione dei citostatici deve essere effettuata esclusivamente da personale appositamente qualificato e in ambienti adeguati a questo scopo. Le superfici di lavoro devono essere rivestite con carta assorbente plastificata che può essere eliminata al termine dell'utilizzo.
- Al fine di evitare il possibile contatto con gli occhi, la cute o le mucose, è necessario indossare guanti e occhiali protettivi. In caso di contatto con gli occhi, lavarli con abbondante acqua o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e rivolgersi ad un medico. Metotressato non provoca la formazione di vescicole e pertanto non causa danni alla cute. Tuttavia, qualora il composto dovesse venire a contatto con la cute o le mucose, occorre sciacquare immediatamente l'area interessata con abbondante acqua. Irritazioni transitorie possono essere trattate con una crema delicata. Se c'è il rischio che siano state assorbite grandi quantità di metotressato (a prescindere dal modo di assorbimento), è necessario ricorrere al trattamento con leucovorin.



- In caso di contaminazione accidentale dovuta a fuoriuscita di materiale occorre che siano previste procedure adeguate. L'esposizione del personale a farmaci antineoplastici deve essere registrata e monitorata.
- I citostatici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza.
  - Tutti i materiali di scarto contaminati (tra cui siringhe, contenitore, materiali assorbenti, soluzione inutilizzata) devono essere posti in un apposito sacco o contenitore rigido per lo smaltimento dei rifiuti, sigillato, etichettato e impenetrabile. Successivamente devono essere inceneriti in conformità alle procedure locali di distruzione dei rifiuti pericolosi.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Si devono usare soltanto soluzioni trasparenti praticamente prive di particelle.

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (Varese) – Italia

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

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**