

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METHOTREXATE	2,5 mg compresse
METHOTREXATE	5 mg polvere per soluzione iniettabile
METHOTREXATE	7,5 mg/ml soluzione iniettabile
METHOTREXATE	10 mg/1,33 ml soluzione iniettabile
METHOTREXATE	15 mg/2 ml soluzione iniettabile
METHOTREXATE	20 mg/2,66 ml soluzione iniettabile.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Methotrexate 2,5 mg compresse:

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 2,742 mg equivalente a metotressato 2,5 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio.

#### Methotrexate 5 mg polvere per soluzione iniettabile :

Un flacone di polvere liofilizzata contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 5,484 mg equivalente a metotressato 5 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio cloruro, sodio idrato.

#### Methotrexate 7,5 mg/ml soluzione iniettabile:

Una siringa preriempita monouso da 1 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 8,226 mg equivalente a metotressato 7,5 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio cloruro, sodio idrato.

#### Methotrexate 10 mg/1,33ml soluzione iniettabile:

Una siringa preriempita monouso da 1,33 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 10,968 mg equivalente a metotressato 10 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio cloruro, sodio idrato.

#### Methotrexate 15 mg/2ml soluzione iniettabile:

Una siringa preriempita monouso da 2 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 16,452 mg equivalente a metotressato 15 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio cloruro, sodio idrato.

#### Methotrexate 20 mg/2,66ml soluzione iniettabile:

Una siringa preriempita monouso da 2,66 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 21,936 mg equivalente a metotressato 20 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio cloruro, sodio idrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

- Compresse per uso orale
- Polvere liofilizzata per uso parenterale
- Soluzione iniettabile in siringa preriempita monouso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Indicazioni oncologiche

Methotrexate è indicato per il trattamento della leucemia acuta.

Ricerche cliniche hanno dimostrato che esso risulta considerevolmente più efficace nella leucemia dell'infanzia che in quella degli adulti. In alcuni casi di leucemia acuta ha prodotto un miglioramento clinico ed ha prolungato il tempo di sopravvivenza per un periodo variabile da alcune settimane a 2 anni. Il quadro ematologico, ricavato dall'esame del sangue e dagli strisci del midollo osseo dopo somministrazione di Methotrexate, può divenire quasi indistinguibile da quello normale per periodi variabili di tempo. I migliori effetti sono stati osservati nelle leucemie acute caratterizzate dalla presenza di forme altamente immature nel midollo osseo e nel sangue. Sono stati resi noti risultati favorevoli ottenuti con Methotrexate nel coriocarcinoma della donna. Il dosaggio impiegato è stato considerevolmente più elevato nei confronti di quello usato abitualmente. Il

trattamento è consistito in un ciclo di 5 giorni di terapia ad un dosaggio giornaliero di 10 - 30 mg somministrati per via intramuscolare ed orale. Cicli ripetuti possono essere attuati secondo le esigenze del caso. L'intervallo abituale tra i cicli può variare da 7 a 12 giorni e la somministrazione del farmaco deve essere sospesa finché i segni eventuali di tossicità provocati dal ciclo precedente non siano scomparsi.

#### Artrite reumatoide

Methotrexate 2,5 mg compresse, Methotrexate 5 mg polvere liofilizzata e Methotrexate soluzioni iniettabili in siringa preriempita sono indicati, inoltre, nel trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto. Il ricorso a questo trattamento è indicato nel caso di risposta inadeguata o di intolleranza alla terapia di prima linea.

#### Artrite psoriasica

Methotrexate 2,5 mg compresse, Methotrexate 5 mg polvere liofilizzata e Methotrexate soluzioni iniettabili in siringa preriempita sono indicati anche nel trattamento dell'artrite psoriasica dell'adulto. Il ricorso a questo trattamento è indicato nel caso di risposta inadeguata o intolleranza alla terapia di prima linea.

La somministrazione di Methotrexate per via parenterale è indicata in caso di mancata risposta ad un incremento della dose orale, avendo presente le cause reversibili di tossicità intestinale ed il corretto utilizzo di eventuali terapie con folati.

#### Artrite reumatoide giovanile poliarticolare

Methotrexate è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide giovanile poliarticolare attiva nei bambini. Il ricorso a questo trattamento è indicato nel caso di risposta inadeguata o intolleranza alla terapia di prima linea (inclusi i FANS).

#### Psoriasi

Methotrexate 2,5 mg compresse, Methotrexate 5 mg polvere liofilizzata e Methotrexate soluzioni iniettabili in siringa preriempita sono indicati nel controllo dei sintomi della psoriasi grave, recidivante e disabilitante che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia. È importante assicurarsi che una riacutizzazione della psoriasi non sia dovuta ad una patologia immunitaria concomitante.

La somministrazione di Methotrexate per via parenterale è indicata in caso di mancata risposta ad un incremento della dose orale, avendo presente le cause reversibili di tossicità intestinale ed il corretto utilizzo di eventuali terapie con folati.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

#### Indicazioni oncologiche

All'inizio del trattamento i pazienti dovrebbero essere ricoverati in ospedali o cliniche con adeguate attrezzature di laboratorio. Le alte dosi di Methotrexate devono essere impiegate soltanto da medici qualificati ed in ambiente ospedaliero (preferibilmente in reparti oncologici). Il conteggio dei globuli bianchi dovrebbe essere eseguito ogni giorno per il primo mese di terapia e successivamente 3 volte la settimana. Un esame emocromocitometrico completo deve essere eseguito una volta la settimana. La biopsia del midollo osseo dovrebbe essere eseguita ogni settimana oppure ogni mese. Il tempo di emorragia, il tempo di coagulazione, la determinazione dei gruppi sanguigni devono essere eseguiti prima di una trasfusione o di un intervento chirurgico.

I pazienti che mostrano un ritardo nella fase di eliminazione precoce del metotressato hanno più probabilità di sviluppare un'insufficienza renale oligurica irreversibile. In aggiunta ad un'appropriata terapia con calcio folinato, questi pazienti richiedono una continua idratazione ed alcalinizzazione delle urine e un monitoraggio stretto dello stato dei liquidi e degli elettroliti, fino a che i livelli sierici di metotressato non siano scesi sotto le 0,05 micromoli/l e l'insufficienza renale non si sia risolta. Se necessario, in questi pazienti può essere utile un'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.

#### Modo di somministrazione

È preferibile somministrare Methotrexate per via orale, in quanto il farmaco viene rapidamente e quasi completamente assorbito; tuttavia è anche disponibile la forma parenterale che può essere somministrata per via intramuscolare, endovenosa, intraarteriosa, intratumorale o intratecale.

La dose per i neonati varia da 1,25 mg a 2,5 mg; quella per i bambini da 2,5 mg a 5 mg; quella per gli adulti da 5 mg a 10 mg, somministrati da 3 a 6 volte la settimana, in rapporto alla tolleranza individuale ed alla gravità della malattia. Si consiglia inoltre di consultare la più recente letteratura. Il tempo necessario per ottenere un risultato evidente può variare considerevolmente: molti pazienti rispondono soddisfacentemente entro 2-3 settimane; altri possono non presentare alcun risultato fino al secondo mese di terapia. È consigliabile, se le condizioni generali del soggetto lo permettono, continuare questa terapia per 6-8 settimane prima di considerarla inefficace per quel dato paziente.

#### *Somministrazione intratecale*

##### Adulti

Diluire metotressato privo di conservanti ad una concentrazione di 1 mg/ml in un appropriato veicolo sterile e privo di conservanti, come una soluzione iniettabile di Cloruro di Sodio al 0,9%.

Sono fornite le seguenti raccomandazioni per la somministrazione intratecale e possono essere modificate in base a protocolli di trattamento specifici, tenendo in considerazione le esigenze individuali del paziente.

Rimuovere un volume di liquido cerebrospinale equivalente al volume di metotressato che viene somministrato.

La dose singola massima raccomandata è di 15 mg.

Somministrare da 10 a 15 mg per via intratecale due volte a settimana fino a che il liquido cerebrospinale è chiaro, poi una dose settimanale da 2 fino a 3 settimane, seguite da una dose mensile.

In alternativa, somministrare una dose di 12 mg/m<sup>2</sup> (ma non superare la dose massima assoluta di 15 mg) in intervalli da 2 a 7 giorni fino a che la conta delle cellule del fluido cerebrospinale ritorna alla normalità. Una o più dosi addizionali possono essere somministrate settimanalmente per due settimane ed in seguito mensilmente.

La dose standard di metotressato è di 12mg.

##### Pediatria

Il seguente regime di dosaggio si basa sull'età del paziente piuttosto che sulla superficie corporea poiché, a differenza di questa, il volume di LCS in età pediatrica si avvicina a quello dell'età adulta.

Al bambino deve essere somministrata una dose costante, come segue:

- Sotto un anno di età: 6 mg
- Un anno di età: 8 mg
- Due anni di età: 10 mg
- Tre anni o più anni di età: 12 mg

Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze in caso di concomitante radioterapia al SNC.

#### Artrite reumatoide e artrite psoriasica

Durante il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, si raccomanda il monitoraggio dei seguenti parametri: esame ematologico su base almeno mensile, livelli degli enzimi epatici e funzione renale ogni 1-2 mesi. Un monitoraggio più frequente è normalmente indicato durante la terapia antineoplastica. Si raccomanda un monitoraggio più frequente all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene modificato, o nei periodi di aumentato rischio di livelli elevati di Methotrexate nel sangue (per es. disidratazione).

La dose orale raccomandata nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica è di 7,5 mg a settimana o un dosaggio refratto di 2,5 mg ogni 12 ore per un totale di 3 dosi, somministrate come un ciclo una volta a settimana. La dose cumulativa settimanale non deve eccedere comunque i 20 mg.

- Questo medicinale deve essere assunto una volta a settimana;
- Il medico prescrittore può specificare il giorno dell'assunzione sulla prescrizione.

Per il trattamento parenterale dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica viene considerato standard un dosaggio di attacco di 5-15 mg di Methotrexate i.m. alla settimana. La dose può essere incrementata di 5 mg a settimana fino a raggiungere un massimo di 20 mg a settimana.

Una volta ottenuta una risposta lo schema di dosaggio utilizzato deve essere gradualmente ridotto fino alla dose più bassa efficace. Una risposta al trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica può essere attesa dopo 3-6 settimane. Se la terapia viene interrotta, i sintomi possono

ricomparire. Il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica è un trattamento continuativo.

#### Artrite giovanile poliarticolare

- Questo medicinale deve essere assunto una volta a settimana;
- Il medico prescrittore può specificare il giorno dell'assunzione sulla prescrizione.

La dose iniziale raccomandata è 10 mg/m<sup>2</sup> somministrata una volta alla settimana. Le dosi di metotressato riportate negli studi clinici pubblicati in pazienti pediatrici affetti da artrite giovanile poliarticolare variavano da 4 a 17 mg/m<sup>2</sup> o da 0,1 a 1,1 mg/kg/settimana. La durata variava da 1 mese a 7,3 anni. Nella maggioranza di questi studi, il metotressato era somministrato per via orale; tuttavia in alcuni casi, è stato somministrato per via intramuscolare.

#### Psoriasi

Il trattamento settimanale viene effettuato con le compresse di Methotrexate da un 2,5 mg.

- Questo medicinale deve essere assunto una volta a settimana;
- Il medico prescrittore può specificare il giorno dell'assunzione sulla prescrizione.

In caso di mancata risposta ad un incremento della dose orale il trattamento può essere proseguito con un flacone da 5 mg o con le siringhe preriempite.

Schema raccomandato per l'inizio del trattamento:

- 1) Dose singola di 10-25 mg di Methotrexate una volta a settimana.
- 2) Suddivisione della dose singola in tre dosi somministrate ad intervalli di 12 ore, ogni settimana.

Per il trattamento parenterale e orale della psoriasi volgare vengono di solito somministrati 10-25 mg una volta a settimana. Regime posologico con dosi frazionate per via orale: da 2,5 a 5,0 mg ogni 12 ore per tre dosi, da ripetersi settimanalmente per 4 dosi ogni settimana. In queste condizioni di trattamento, il dosaggio può essere aumentato gradualmente di 2,5 mg/settimana, con appropriato monitoraggio dell'emocromo, ma di norma non si deve eccedere il dosaggio settimanale totale. Di norma la dose settimanale totale non deve eccedere i 30 mg.

Un test iniziale con una dose di 5-10 mg può essere effettuato prima di iniziare lo schema di trattamento.

Dopo il raggiungimento dei risultati desiderati, la dose può essere ridotta gradualmente fino alla dose di mantenimento più bassa possibile con prolungati intervalli liberi da trattamento con Methotrexate. L'uso del Methotrexate può consentire di ripristinare la terapia convenzionale topica, che dovrebbe essere incoraggiata.

#### Aggiunta di folati

In pazienti con artrite reumatoide, compresa l'artrite reumatoide giovanile, artrite psoriasica o psoriasi, l'acido folico o folinico può ridurre la tossicità del metotressato come i sintomi gastrointestinali, la stomatite, l'alopecia, e l'innalzamento degli enzimi epatici. Vedere paragrafo 4.5.

Prima di assumere un integratore di folati, è consigliabile controllare i livelli di B12, in particolare negli adulti di età superiore di età maggiore ai 50 anni, poiché la somministrazione di folati può mascherare i sintomi della carenza di vitamina B12.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Methotrexate è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Il suo uso può causare effetti teratogeni, morte fetale, embriotossicità e aborto se somministrato a donne in gravidanza. Il metotressato è controindicato in pazienti in gravidanza con grave insufficienza renale, psoriasi o artrite reumatoide e nel trattamento di malattie neoplastiche deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali superino il rischio per il feto.

Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con Methotrexate fino a quando non è stato escluso uno stato di gravidanza; esse devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con Methotrexate si instaurasse una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con Methotrexate, la gravidanza deve essere evitata. L'intervallo di tempo ottimale tra la fine del trattamento con Methotrexate di uno dei due partner e l'instaurarsi di una gravidanza non è stato ancora stabilito con chiarezza (vedere paragrafo 4.4). Le

raccomandazioni circa gli intervalli di tempo, desunte dalla letteratura pubblicata, variano da 3 mesi ad un anno. Il metotressato viene ritrovato nel latte umano materno. Methotrexate è controindicato nelle donne che allattano a causa della sua potenzialità nel produrre reazioni avverse gravi nel lattante.

Il più alto rapporto tra le concentrazioni di Methotrexate nel latte materno e nel plasma è stato 0,08:1.

Le formulazioni di Methotrexate ed i diluenti che contengono conservanti non devono essere utilizzate per la somministrazione intratecale o per la terapia ad alte dosi di Methotrexate.

Methotrexate non deve essere utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica e della psoriasi se il paziente è affetto da: alcoolismo, epatopatie da alcoolismo, epatopatie croniche di altro tipo; sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio; discrasie ematiche preesistenti, quali ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa o in caso di gravidanza.

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

##### Generali

- Il medico prescrittore può specificare il giorno dell'assunzione sulla prescrizione
- I pazienti devono essere consapevoli dell'importanza di rispettare l'assunzione una volta alla settimana

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad erronea assunzione giornaliera anziché settimanale soprattutto nei pazienti anziani. Deve essere sottolineato ai pazienti che la dose consigliata deve essere assunta settimanalmente per l'artrite reumatoide e la psoriasi.

A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi (che possono essere fatali), il Methotrexate dovrebbe essere utilizzato solo per malattie neoplastiche che mettono a repentaglio la vita del paziente, o in pazienti con artrite reumatoide con malattia grave, ostinata, invalidante e non adeguatamente responsiva ad altre forme di terapia. Sono stati riportati casi di morte con l'uso del metotressato nel trattamento di neoplasie, psoriasi e artrite reumatoide. A causa della possibilità di gravi reazioni tossiche il paziente deve essere informato dal medico dei rischi e deve rimanere sotto continuo controllo medico.

L'utilizzo di dosaggi elevati di Methotrexate raccomandati nel trattamento dell'osteosarcoma richiede particolare attenzione. Alti regimi di dosaggio per altre patologie neoplastiche sono in fase di studio e non è stato stabilito un vantaggio terapeutico. Le formulazioni di Methotrexate ed i diluenti che contengono conservanti non devono essere utilizzate per la somministrazione intratecale o per la terapia ad alte dosi di Methotrexate.

Methotrexate è controindicato durante la gravidanza. Il suo uso può causare effetti teratogeni, morte fetale, embriotossicità e aborto se somministrato a donne in gravidanza. Il metotressato è controindicato in pazienti in gravidanza con psoriasi o artrite reumatoide e nel trattamento di malattie neoplastiche deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali superino il rischio per il feto.

Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con Methotrexate fino a quando non è stato escluso uno stato di gravidanza; esse devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con Methotrexate si instaurasse una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con Methotrexate, la gravidanza deve essere evitata. L'intervallo di tempo ottimale tra la fine del trattamento con Methotrexate di uno dei due partner e l'instaurarsi di una gravidanza non è stato ancora stabilito con chiarezza (vedere paragrafo 4.3). Le raccomandazioni circa gli intervalli di tempo, desunte dalla letteratura pubblicata, variano da 3 mesi ad un anno. Il medico deve essere ben informato sulle varie caratteristiche del farmaco e sul suo uso clinico.

I pazienti sottoposti a terapia con Methotrexate devono essere tenuti sotto stretto controllo al fine di individuare e valutare nel più breve tempo possibile i segni e sintomi dei possibili effetti tossici o collaterali. Un controllo pretrattamento e periodici controlli ematologici sono necessari per l'uso di Methotrexate in chemioterapia, a causa del possibile effetto soppressivo sulla funzione ematopoietica attribuibile al farmaco. Esso può presentarsi improvvisamente in qualsiasi momento

ed anche a basse dosi.

Qualsiasi brusca caduta nel conteggio delle cellule ematiche indica che bisogna interrompere immediatamente la somministrazione del farmaco ed instaurare un'appropriate terapia. In pazienti affetti da neoplasie e con preesistente aplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia, il prodotto deve essere usato con precauzione e solo se strettamente necessario. Methotrexate viene escreto principalmente attraverso i reni. In presenza di alterata funzionalità renale il Methotrexate deve essere assunto con estrema cautela e a dosaggio ridotto, perché una ridotta funzionalità renale determina una ritardata eliminazione del metotressato. La funzionalità renale del paziente deve essere determinata prima e durante la terapia con Methotrexate procedendo con molta cautela qualora si rivelasse presente una insufficienza renale di una certa gravità. In tal caso si dovrà ridurre il dosaggio o sospendere la somministrazione del farmaco finché la funzione renale non migliori.

Methotrexate causa epatotossicità, fibrosi epatica e cirrosi, ma generalmente soltanto dopo un uso protratto.

Sono stati frequentemente osservati aumenti degli enzimi epatici ad insorgenza acuta; questi sono di norma transitori ed asintomatici ed inoltre non appaiono predittivi di una successiva epatopatia. Dopo un uso prolungato la biopsia epatica spesso mostra alterazioni istologiche e sono state riportate fibrosi e cirrosi; queste ultime possono anche non essere precedute da sintomi o da test di funzionalità epatica alterati nella popolazione affetta da psoriasi.

Per pazienti affetti da psoriasi in trattamento a lungo termine sono generalmente raccomandate biopsie epatiche periodiche. Anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica possono precedere la comparsa di fibrosi o cirrosi nella popolazione affetta da artrite reumatoide.

Methotrexate ha causato la riattivazione dell'infezione da epatite B o il peggioramento dell'infezione da epatite C, in alcuni casi provocando la morte. Alcuni casi di riattivazione dell'epatite B si sono verificati dopo l'interruzione di metotressato. Si deve effettuare una valutazione clinica e di laboratorio per valutare patologie epatiche preesistenti in pazienti con precedenti infezioni da epatite B o C. Sulla base di queste valutazioni, il trattamento con metotressato potrebbe non essere indicato per alcuni pazienti.

Durante il trattamento della psoriasi volgare:

Se possibile si deve effettuare l'ispezione giornaliera del cavo orale e della faringe per notare qualsiasi cambiamento della mucosa: ulcerazioni della mucosa precedono la depressione dei leucociti e delle piastrine. Dovrebbero essere effettuati esami ematologici e di funzionalità epatica almeno una volta al mese. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se si verifica, e finché perdura, un aumento rilevante delle transaminasi o una riduzione dei granulociti neutrofili al di sotto di  $2.000/\text{mm}^3$  o delle piastrine al di sotto di  $150.000/\text{mm}^3$ .

I pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con metotressato devono essere monitorizzati attentamente in modo da diagnosticare precocemente gli effetti tossici.

È necessario far notare al paziente che la dose raccomandata per l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la psoriasi è settimanale, e che le stesse dosi assunte giornalmente per errore hanno determinato tossicità fatale.

Il tempo di emorragia, il tempo di coagulazione e la determinazione del gruppo sanguigno devono essere eseguiti prima di una trasfusione o di un intervento chirurgico.

Methotrexate è legato parzialmente, dopo assorbimento, all'albumina sierica e la sua tossicità potrebbe essere aumentata in seguito allo spiazzamento indotto da certi farmaci, quali salicilati, sulfamidici, difenilidantoina ed agenti antibatterici vari, quali le tetracicline, il cloramfenicolo e l'acido para-amino-benzoico. Questi farmaci, specialmente i salicilati ed i sulfamidici, siano essi antibatterici, ipoglicemizzanti o diuretici, non devono essere somministrati in concomitanza con Methotrexate, finché non venga stabilita l'importanza ed il significato di questi dati clinici. I preparati vitaminici contenenti acido folico od i suoi derivati possono alterare la risposta al Methotrexate fino alla sua completa neutralizzazione.

L'eliminazione di Methotrexate dal "terzo spazio" (p.es. versamento pleurico o ascite) avviene lentamente. Ciò determina un prolungamento dell'emivita plasmatica terminale ed una tossicità inattesa. In pazienti con un significativo accumulo di liquidi nel terzo spazio, è consigliabile aspirare il versamento prima del trattamento con Methotrexate e monitorarne i livelli plasmatici.

Methotrexate dovrà essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni, ulcera peptica, colite ulcerosa, debilitazione e nei pazienti molto giovani o molto anziani. Diarrea e stomatite ulcerativa richiedono l'interruzione del trattamento, altrimenti possono verificarsi enterite emorragica e morte a seguito di perforazione intestinale.

Il Methotrexate deve essere utilizzato con estrema cautela in presenza di infezioni in atto, e di solito è controindicato nei pazienti con sindrome da immunodeficienza manifesta o evidenziata da indagini di laboratorio.

Se durante la terapia si manifesta una leucopenia grave, può verificarsi un'infezione batterica; in tal caso, si consiglia di sospendere l'uso del farmaco e di iniziare una terapia adeguata a base di antibiotici. Nelle gravi forme di depressione dell'attività del midollo osseo, sono necessarie trasfusioni di sangue o di piastrine.

Come altri farmaci citotossici, Methotrexate può indurre una "sindrome da lisi tumorale" in pazienti che presentano tumori a crescita rapida. Appropriate misure di supporto e farmacologiche possono prevenire o alleviare questa complicanza.

Una soppressione dell'attività del midollo osseo inaspettatamente grave (talvolta fatale), anemia aplastica e tossicità gastrointestinali sono state riportate con la somministrazione concomitante di metotressato (di solito ad alte dosi) e FANS.

La malattia polmonare indotta da Methotrexate, comprese polmonite interstiziale acuta o cronica ed effusione pleurica, può insorgere in qualsiasi momento durante la terapia; essa è stata riportata a dosaggi bassi. Non sempre è completamente reversibile e sono stati riportati esiti fatali. I pazienti con artrite reumatoide sono soggetti al rischio di sviluppare malattia polmonare da artrite reumatoide spesso associata a pneumopatia interstiziale. Sintomi polmonari (specialmente tosse secca, non-produttiva), possono richiedere l'interruzione del trattamento ed un attento esame.

È stato rilevato che Methotrexate può esplicare un'azione immunosoppressiva; questo effetto deve essere preso in considerazione nel valutare l'uso del farmaco quando la risposta immunologica in un paziente può essere importante o essenziale.

È necessario seguire i pazienti in trattamento con metotressato molto attentamente. Il metotressato può causare grave tossicità. In ogni caso, quando Methotrexate viene usato in chemioterapia, il medico deve valutare la necessità e l'utilità del preparato rispetto al rischio di effetti tossici o di effetti collaterali. Gli effetti tossici possono essere correlati, per frequenza e gravità, alla dose o alla frequenza di somministrazione, ma è stata osservata tossicità a tutti i dosaggi e può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento. La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile se la diagnosi è precoce. Quando si verificano tali reazioni occorre ridurre la dose o interrompere la somministrazione del farmaco ed intraprendere le cure appropriate (vedere paragrafo 4.9). Se necessario, tali cure possono comprendere l'uso del calcio folinato e/o l'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso. Se la terapia con Methotrexate viene ripresa, ciò deve avvenire con molta cautela con una adeguata considerazione della ulteriore necessità del farmaco e con una aumentata attenzione al possibile ripresentarsi di tossicità.

Da tenere presente che nel corso di una terapia con Methotrexate ad alte dosi è fondamentale assicurare una diuresi di almeno 2 litri nelle 24 ore e un pH urinario non inferiore a 6,5.

Methotrexate può causare grave depressione dei tessuti ematopoietici e deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità midollare e precedente o concomitante radioterapia a campi allargati. Tutti i pazienti sottoposti a terapia con Methotrexate devono essere accuratamente sorvegliati e si deve tenere presente che i seguenti sintomi rappresentano manifestazione della sua tossicità: ulcerazione ed emorragia gastrointestinale, compresa stomatite, depressione del midollo osseo, principalmente a carico degli elementi della serie bianca, e alopecia. Generalmente in ciascun individuo, la tossicità è in rapporto diretto con la dose.

In pazienti che ricevono Methotrexate a basse dosi possono comparire linfomi maligni, che possono regredire dopo sospensione del trattamento con Methotrexate, e pertanto possono non richiedere un trattamento citotossico. Sospendere prima Methotrexate e se il linfoma non regredisce, istituire un trattamento appropriato.

Methotrexate, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi.

Methotrexate deve essere somministrato sotto la personale e stretta sorveglianza del medico, il quale

non dovrebbe prescrivere al paziente, in unica volta, quantitativi superiori al dosaggio occorrente per 6-7 giorni di terapia. Ogni settimana deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo. È necessario sospendere la somministrazione o ridurre il dosaggio immediatamente dopo la comparsa dei primi segni di ulcerazione, di emorragia, di diarrea o di notevole depressione.

Methotrexate, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali. Methotrexate deve essere usato solo da medici che hanno un'esperienza nel campo degli antimetaboliti.

I pazienti devono essere informati dei potenziali rischi e benefici dell'uso di Methotrexate (compresi gli iniziali sintomi e segni di tossicità), della necessità di consultare il medico rapidamente se occorre, e della necessità di un follow-up stretto, comprensivo di esami di laboratorio, per monitorare la tossicità. I rischi di effetti sulle capacità riproduttive devono essere discussi con i pazienti, sia di sesso femminile che maschile, che sono in trattamento con Methotrexate.

Stati di carenza di folati possono aumentare la tossicità del Methotrexate.

### Tollerabilità

#### Apparato gastrointestinale

Se dovessero manifestarsi vomito, diarrea, stomatite con conseguente disidratazione occorre istituire una terapia di supporto e il metotressato deve essere sospeso fino a risoluzione dei sintomi.

#### Sistema emopoietico

Methotrexate può sopprimere l'emopoiesi e causare anemia, anemia aplastica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/o trombocitopenia. Methotrexate deve essere utilizzato con cautela, nei pazienti con deficit emopoietico preesistente (vedere paragrafo 4.5). Il nadir dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine circolanti è raggiunto in genere 5-13 giorni dopo la somministrazione di una dose e.v. in bolo (con recupero in 14-28 giorni). I leucociti e i neutrofili possono talvolta mostrare due riduzioni: la prima in 4-7 giorni e il secondo nadir dopo 12-21 giorni, con successivo recupero. È possibile che si manifestino postumi clinici quali febbre, infezioni ed emorragia da diverse sedi. Nel trattamento delle neoplasie la somministrazione di metotressato deve proseguire solo se i benefici potenziali superano il rischio di una grave mielosoppressione. Nella psoriasi e nell'artrite reumatoide, metotressato deve essere immediatamente interrotto in caso di un calo significativo nella conta delle cellule ematiche.

#### Sistema epatico

Methotrexate causa epatiti acute ed epatotossicità cronica (fibrosi e cirrosi). La tossicità cronica è potenzialmente fatale e in genere si è manifestata dopo l'uso prolungato (generalmente 2 anni o più) e dopo una dose cumulativa complessiva di almeno 1,5 grammi. In studi condotti su pazienti con psoriasi, l'epatotossicità appare essere funzione della dose cumulativa totale e appare aumentata da alcolismo, obesità, diabete ed età avanzata. Transitorie anomalie dei parametri epatici vengono frequentemente osservate dopo la somministrazione di metotressato e di solito non rappresentano un motivo per modificare il trattamento. Anomalie epatiche persistenti e/o riduzioni dell'albumina sierica possono indicare grave tossicità epatica.

In caso di psoriasi, prima della somministrazione, occorre eseguire ripetutamente i test di funzionalità e di danno epatico, compreso il dosaggio dell'albumina sierica ed il tempo di protrombina. I valori dei test di funzionalità epatica risultano spesso nella norma durante lo sviluppo di fibrosi o cirrosi.

Queste lesioni possono essere rilevate solo con la biopsia. Si raccomanda di effettuare la biopsia epatica:

- 1) prima di iniziare il trattamento o subito dopo l'inizio della terapia (2-4 mesi);
- 2) al raggiungimento di una dose totale cumulativa di 1,5 g;
- 3) dopo ogni dose addizionale da 1,0 a 1,5 g.

In caso di fibrosi moderata o di qualsiasi stadio di cirrosi interrompere il trattamento. Per una fibrosi lieve, normalmente si suggerisce di ripetere la biopsia entro 6 mesi. Modificazioni istologiche più lievi come steatosi epatica e infiammazione portale di basso grado sono relativamente comuni prima di iniziare la terapia. Nonostante questi lievi cambiamenti non rappresentino solitamente una ragione di sospensione o di non prescrizione del trattamento con metotressato, il farmaco deve essere utilizzato con cautela.

Nell'artrite reumatoide, l'età del paziente al momento della prima somministrazione di

metotressato e la durata della terapia, sono state riportate come fattori di rischio di epatotossicità. Anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica possono precedere la comparsa di fibrosi o cirrosi nella popolazione affetta da artrite reumatoide. Nei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con metotressato, i test di funzionalità epatica devono essere effettuati al basale e ad intervalli di 4-8 settimane.

Prima del trattamento deve essere effettuata una biopsia epatica in pazienti con anamnesi di eccessivo consumo di alcool; valori basali dei test di funzionalità epatica persistentemente alterati o epatite cronica di tipo B o C. Durante la terapia deve essere effettuata una biopsia epatica in caso di persistenti alterazioni nei test di funzionalità epatica o nel caso in cui i livelli di albumina sierica scendano al di sotto dei valori normali (nell'ambito di un'artrite reumatoide ben controllata).

Se i risultati della biopsia epatica mostrano lievi cambiamenti (scala Roenigk I, II, IIIa), la terapia con Methotrexate può essere continuata monitorando il paziente in accordo alle raccomandazioni sopra riportate. La terapia con Methotrexate deve essere sospesa in tutti quei pazienti che mostrano anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica e rifiutano di sottoporsi ad una biopsia epatica, e in tutti quei pazienti nei quali la biopsia epatica mostra delle modifiche da moderate a gravi (scala Roenigk IIIb o IV).

#### Stati immunologici

Il Methotrexate deve essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni in atto, e di solito è controindicato nei pazienti con sindromi da immunodeficienza manifesta o evidenziata da esami di laboratorio.

#### Immunizzazione

Durante la terapia con Methotrexate le vaccinazioni possono essere meno immunogeniche. L'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è generalmente raccomandata. Sono stati descritti casi di infezione vaccinica disseminata dopo immunizzazione con virus del vaiolo in pazienti in trattamento con Methotrexate.

#### Infezioni

Si può verificare polmonite (che in alcuni casi può portare ad insufficienza respiratoria). Con il trattamento con Methotrexate possono verificarsi infezioni opportunistiche potenzialmente fatali, soprattutto polmoniti da *Pneumocystis carinii*. Quando un paziente presenta sintomi polmonari la possibilità di una polmonite da *Pneumocystis carinii* deve essere sempre presa in considerazione.

#### Sistema nervoso

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia dopo somministrazione endovenosa di Methotrexate in pazienti sottoposti a irradiazione craniospinale. Grave neurotossicità, manifestatasi frequentemente sotto forma di crisi epilettiche focali o generalizzate, è stata riportata con una frequenza inaspettatamente aumentata in pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta, trattati con dosaggi intermedi di Methotrexate somministrato per via endovenosa (1 g/m<sup>2</sup>). In pazienti sintomatici si è comunemente osservato leucoencefalopatia e/o calcificazioni di tipo microangiopatico in studi che utilizzavano metodiche di diagnostica per immagini. Leucoencefalopatia cronica è stata anche riportata in pazienti che hanno ricevuto ripetutamente alte dosi di Methotrexate con "rescue" (salvataggio) con calcio folinato, anche senza irradiazione del cranio. Vi sono stati anche casi di leucoencefalopatia in pazienti che ricevevano Methotrexate per via orale. La sospensione di Methotrexate non sempre porta a completa guarigione.

Una sindrome neurologica acuta transitoria è stata osservata in pazienti trattati con regimi ad alto dosaggio. Le manifestazioni di questa sindrome neurologica possono includere anomalie comportamentali, segni sensitivomotori focali, compresa cecità transitoria, e riflessi anomali. La causa esatta è sconosciuta.

Dopo l'uso intratecale di Methotrexate, la tossicità che può determinarsi a livello del sistema nervoso centrale, può essere classificata come segue: aracnoidite acuta di tipo chimico manifestantesi con sintomi quali ad es. cefalea, dolore dorsale, rigidità nucale e febbre; mielopatia subacuta caratterizzata ad es. da paraparesi/paraplegia associata con coinvolgimento di una o più radici dei nervi spinali; leucoencefalopatia cronica che si manifesta ad es. con confusione, irritabilità, sonnolenza, atassia, demenza, crisi epilettiche e coma. Questa tossicità a livello di sistema nervoso centrale può essere progressiva e anche fatale. È provato che l'irradiazione craniale combinata con la somministrazione intratecale di Methotrexate aumenta l'incidenza di

leucoencefalopatia. I segni di neurotossicità (irritazione meningea, paresi permanente o transitoria, encefalopatia) devono essere monitorizzati a seguito della somministrazione intratecale di metotressato.

La somministrazione intratecale ed endovenosa di Methotrexate può causare encefalite acuta ed encefalopatia acuta con esito fatale.

Ci sono state segnalazioni di pazienti con linfoma periventricolare del sistema nervoso centrale che hanno sviluppato erniazione cerebrale con la somministrazione di Methotrexate intratecale.

Casi di gravi reazioni avverse neurologiche, che andavano dalla cefalea alla paralisi, coma ed episodi di tipo ictus sono stati riportati principalmente in giovani ed adolescenti ai quali è stato somministrato Methotrexate in combinazione con citarabina.

#### Apparato respiratorio

Segni e sintomi polmonari, ad esempio tosse secca non produttiva, febbre, tosse, dolore toracico, dispnea, ipossiemia, e un infiltrato alla radiografia del torace, o una polmonite aspecifica che si manifestino in corso di trattamento con metotressato possono indicare lesioni potenzialmente dannose e richiedere l'interruzione del trattamento e un attento controllo. Lesioni polmonari possono verificarsi a qualsiasi dosaggio. E' necessario escludere un'infezione (compresa la polmonite).

Test di funzionalità polmonare possono essere utili nel caso in cui si sospetti una patologia polmonare specialmente se sono disponibili dati basali.

#### Apparato urinario

Il Methotrexate può causare danno renale che può portare ad insufficienza renale acuta. Si raccomanda di porre estrema attenzione alla funzione renale compresa una adeguata idratazione, alcalinizzazione delle urine, il dosaggio della metotressatemia e la valutazione della funzionalità renale.

L'uso concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) e metotressato ad alte dosi deve essere evitato, soprattutto nei pazienti con alterazione della funzionalità renale.

#### Cute

Reazioni cutanee gravi, occasionalmente fatali, come la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme, sono state riportate a seguito di dosi singole o multiple di metotressato.

Le reazioni si sono verificate entro un periodo di giorni dalla somministrazione di Methotrexate per via orale, intramuscolare, endovenosa o intratecale. È stata riportata guarigione con l'interruzione del trattamento.

Le lesioni da psoriasi possono essere aggravate da una concomitante esposizione alle radiazioni ultraviolette. Dermatiti da radiazioni e ustioni solari possono essere riacutizzate dal trattamento con metotressato.

#### Esami di laboratorio

##### Generali

I pazienti in terapia con metotressato devono essere attentamente monitorati al fine di individuare tempestivamente eventuali effetti tossici.

Per una corretta valutazione clinica dei pazienti da sottoporre o sottoposti a terapia con Methotrexate devono essere eseguiti i seguenti test di laboratorio: esame emocromocitometrico completo con conteggio piastrinico, ematocrito, analisi delle urine, test di funzionalità renale e test di funzionalità epatica, test per l'infezione da epatite B e da epatite C. Deve essere eseguita, inoltre, una radiografia del torace. Scopo di questi accertamenti è di stabilire la presenza di eventuali disfunzioni ed è necessario effettuarli prima, durante ed alla fine della terapia. Un monitoraggio più frequente può essere inoltre indicato all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene modificato, o nei periodi di aumentato rischio di livelli elevati di Methotrexate nel sangue (per es. disidratazione). L'esame emocromocitometrico completo dovrebbe essere eseguito ogni giorno per il primo mese di terapia e successivamente 3 volte alla settimana. Potrebbe essere utile o importante eseguire la biopsia del fegato o una biopsia del midollo osseo, in corso di terapia a lungo termine o a dosi elevate.

Durante il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica e della psoriasi, si raccomanda il monitoraggio dei seguenti parametri: esame ematologico su base almeno mensile, livelli degli enzimi epatici e funzione renale ogni 1-2 mesi. Un monitoraggio più frequente è raccomandato

durante la terapia antineoplastica. Si raccomanda un monitoraggio più frequente all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene modificato, o nei periodi di aumentato rischio di livelli elevati di Methotrexate nel sangue (per es. disidratazione).

#### Test di funzionalità polmonare

Test di funzionalità polmonare possono essere utili nel caso in cui si sospetti una patologia polmonare specialmente se sono disponibili dati basali.

#### Livelli sierici di Methotrexate

La monitorizzazione dei livelli sierici di Methotrexate può significativamente ridurre la sua tossicità e mortalità. I pazienti soggetti alle seguenti condizioni sono predisposti a sviluppare alti o prolungati livelli di Methotrexate e beneficiano del monitoraggio periodico dei livelli: versamento pleurico, ascite, occlusione del tratto gastrointestinale, precedente terapia con il cisplatino, disidratazione, aciduria, funzione renale compromessa.

Alcuni pazienti possono avere una prolungata clearance del Methotrexate in assenza di queste caratteristiche. E' importante che tali pazienti vengano individuati entro 48 ore poiché la tossicità del Methotrexate può non essere reversibile se il rescue con il calcio folinato è ritardato per più di 42-48 ore.

Il metodo di monitoraggio delle concentrazioni di Methotrexate varia da centro a centro.

Il monitoraggio delle concentrazioni di Methotrexate deve comprendere la determinazione dei livelli di metotressato a 24,48 o 72 ore, e la valutazione del tasso di riduzione nelle concentrazioni di Methotrexate (al fine di determinare per quanto tempo continuare il rescue con calcio folinato).

#### Uso nei pazienti anziani

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad erronea assunzione giornaliera anziché settimanale soprattutto nei pazienti anziani. Deve essere sottolineato ai pazienti che la dose consigliata deve essere assunta settimanalmente per l'artrite reumatoide e la psoriasi (vedere paragrafo 4.2).

A causa della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati nei pazienti anziani, devono essere considerate dosi ridotte e questi pazienti devono essere strettamente monitorizzati per individuare i più precoci segni di tossicità.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici è stata stabilita solo per la chemioterapia antitumorale e nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

Studi clinici pubblicati valutanti l'utilizzo di metotressato in bambini ed adolescenti (i.e. pazienti dai 2 ai 16 anni di età) con artrite idiopatica giovanile hanno dimostrato una sicurezza sovrapponibile a quella osservata negli adulti con artrite reumatoide.

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad errori nel calcolo della dose endovenosa ed intratecale. Si è verificato sovradosaggio dovuto ad errori nel calcolo della dose endovenosa e intratecale (in particolare nei giovani). Deve essere prestata particolare attenzione al calcolo della dose (vedere paragrafo 4.2).

Il conservante alcool benzilico è stato associato a gravi eventi avversi, tra cui "gasping syndrome" e decesso nei pazienti pediatrici. I sintomi includono violenta insorgenza di respiro agonico, ipotensione, bradicardia e collasso cardiovascolare. Benché le normali dosi terapeutiche di questo prodotto rilascino in genere quantità di alcool benzilico sostanzialmente inferiori rispetto a quelle segnalate in associazione alla "gasping syndrome", la minima quantità di alcool benzilico a cui si può manifestare tossicità non è nota. Il rischio di tossicità da alcool benzilico dipende dalla quantità somministrata e dalla capacità del fegato di eliminare le sostanze chimiche. I neonati prematuri e di basso peso possono essere più propensi allo sviluppo di tossicità.

Tra i pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta trattati con metotressato (1 g/m<sup>2</sup>) per via endovenosa è stata segnalata neurotossicità grave, spesso manifestatasi sotto forma di convulsioni generalizzate o focali.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Methotrexate 2,5 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Methotrexate 5 mg polvere per soluzione iniettabile contiene 1,76 mmol per dose. Da tenere in

considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Methotrexate 7,5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 1,37 mmol per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Methotrexate 10 mg/1,33ml soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente senza sodio.

Methotrexate 15 mg/2ml soluzione iniettabile contiene 2,74 mmol per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Methotrexate 20 mg/2,66ml soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente senza sodio.

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

La neomicina somministrata per via orale provoca fenomeni di malassorbimento di molte sostanze, compreso Methotrexate. Gli aminoglicosidi, con lo stesso meccanismo della neomicina, possono determinare un ridotto assorbimento intestinale di Methotrexate. I salicilati, alcuni sulfamidici, l'acido para-amino-benzoico (PABA), il fenilbutazone, la difenilidantoina, le tetracicline ed il cloramfenicolo possono spiazzare Methotrexate dal legame con le proteine plasmatiche. Il metotressato si lega parzialmente all'albumina sierica e la tossicità può essere aumentata dallo spiazzamento causato da altri farmaci con legame forte alle proteine plasmatiche, come i salicilati, il fenilbutazone, la fenitoina e le sulfonamidi, e alcuni antibiotici quali le penicilline, la tetraciclina, la pristinamicina, il probenecid e il cloramfenicolo.

Dal momento che Methotrexate è eliminato immodificato per escrezione renale dopo filtrazione glomerulare, secrezione tubulare attiva, nonché riassorbimento tubulare passivo, qualsiasi farmaco nefrotossico può ridurre l'escrezione renale di Methotrexate. Pertanto, in corso di trattamento con Methotrexate è buona norma non somministrare tali farmaci. Il trasporto tubulare renale di metotressato viene ridotto dal probenecid, l'uso del metotressato con questo farmaco dovrebbe essere attentamente monitorizzato. Il fenilbutazone in associazione a Methotrexate ha causato in qualche caso tossicità con febbre e ulcerazioni cutanee, depressione midollare e morte in setticemia. Il meccanismo di tale azione è triplice: spiazzamento di Methotrexate dal legame con le plasmaproteine, inibizione della secrezione tubulare renale e depressione midollare. Inoltre, il fenilbutazone sembra causare anche danno renale che può portare ad un accumulo di Methotrexate. I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non devono essere somministrati prima o in associazione con i regimi ad alte dosi di Methotrexate, quali quelli utilizzati nel trattamento dell'osteosarcoma. È stato riportato, che la somministrazione concomitante di FANS con la terapia ad alte dosi di Methotrexate aumenta e prolunga nel tempo i livelli sierici di Methotrexate causando casi di morte dovuti a grave tossicità ematologica e gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato che FANS e salicilati riducono la secrezione tubulare del metotressato in un modello animale e possono potenziarne la tossicità incrementando la metotressatemia. Pertanto, prudenza deve essere usata nel caso di somministrazione concomitante di FANS o salicilati con dosi più basse di Methotrexate (vedere 4.4).

Durante il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica con Methotrexate l'assunzione di aspirina, FANS e/o steroidi a basso dosaggio potrebbe essere continuata.

La possibilità di un'aumentata tossicità con l'uso concomitante di FANS, compresi i salicilati non è stata pienamente esplorata. Gli steroidi possono essere ridotti gradualmente in pazienti che rispondono al Methotrexate. L'uso combinato di Methotrexate con oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina o agenti citotossici non è stato studiato e potrebbe aumentare l'incidenza degli effetti indesiderati. Nonostante le potenziali interazioni, studi sul Methotrexate in pazienti con artrite reumatoide hanno di solito incluso l'uso contemporaneo di regimi a dosaggio costante di FANS, senza difficoltà. Tuttavia, i dosaggi di Methotrexate usati per l'artrite reumatoide e per l'artrite psoriasica sono in qualche modo inferiori a quelli usati per la psoriasi e dosaggi maggiori possono portare ad inaspettata tossicità.

Il metotressato in associazione a leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia.

Quando metotressato ad alte dosi viene somministrato in combinazione con agenti chemioterapici potenzialmente nefrotossici (es. cisplatino), è possibile osservare un aumento della nefrotossicità.

Antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici gastrointestinali (non assorbibili) ad

ampio spettro possono diminuire l'assorbimento intestinale di Methotrexate o interferire con la circolazione enteroepatica inibendo la flora intestinale e sopprimendo il metabolismo del farmaco da parte dei batteri.

Le penicilline e le sulfonamidi possono ridurre la clearance renale di Methotrexate; sono state osservate, sia a dosaggi bassi che a dosaggi elevati, concentrazioni sieriche aumentate di Methotrexate con concomitante tossicità ematologica e gastrointestinale. Pertanto, l'uso di Methotrexate con le penicilline deve essere attentamente monitorizzato.

Il potenziale aumento di epatotossicità legato alla somministrazione contemporanea del metotressato con altri agenti epatotossici non è stato valutato. In tali casi, tuttavia, è stata riportata epatotossicità. Pertanto pazienti in trattamento con Methotrexate che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici (p. es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina) devono essere monitorizzati accuratamente per un possibile aumentato rischio di epatotossicità.

È stato riportato che Trimetoprim/sulfametossazolo, in rari casi, ha determinato un incremento della soppressione midollare in pazienti trattati con Methotrexate, probabilmente per una diminuita secrezione tubulare e/o un effetto antifolico additivo.

L'uso concomitante dell'antiprotozario pirimetamina può aumentare gli effetti tossici di metotressato a causa di un effetto antifolico cumulativo.

Methotrexate aumenta i livelli plasmatici delle mercaptopurine. La combinazione di Methotrexate e mercaptopurine può pertanto richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Preparazioni di vitamine che contengono acido folico o derivati possono ridurre la risposta al metotressato somministrato per via sistemica, tuttavia, gli stati di carenza da folati possono aumentare la tossicità del Methotrexate. Alte dosi di leucovorin possono ridurre l'efficacia del metotressato somministrato per via intratecale.

Methotrexate, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi.

Methotrexate, somministrato per via intratecale contemporaneamente alla citarabina per via endovenosa può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse neurologiche comprendenti cefalea, paralisi, coma ed episodi di tipo ictus (vedere paragrafo 4.4).

#### **Eritrociti concentrati (Packed Red Blood Cells)**

Occorre prestare attenzione ogni qualvolta vengano somministrati in concomitanza eritrociti concentrati e metotressato. I pazienti sottoposti a infusione di metotressato nelle 24 ore e successive trasfusioni hanno manifestato un aumento della tossicità, probabilmente derivante da concentrazioni elevate e prolungate di metotressato nel siero.

#### **Terapia con psoralene e radiazioni UVA (PUVA)**

In alcuni pazienti affetti da psoriasi o micosi fungoide (linfoma cutaneo a cellule T) sottoposti a trattamento di associazione con metotressato più terapia PUVA (xantotossina e radiazioni ultraviolette) è stato segnalato tumore cutaneo.

#### **Inibitori della pompa protonica**

La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) e metotressato può ridurre la clearance di metotressato determinando livelli plasmatici elevati di metotressato con segni e sintomi clinici di tossicità da metotressato. L'uso concomitante di IPP e metotressato ad alte dosi deve essere evitato soprattutto nei pazienti con alterazione della funzionalità renale.

#### **Anestesia con ossido di diazoto**

L'ossido di diazoto usato come anestetico potenzia l'effetto di metotressato sul metabolismo dei folati, determinando un aumento della tossicità come per esempio stomatite e mielosoppressione grave e imprevedibile e neurotossicità con somministrazione intratecale. Questo effetto può essere ridotto mediante l'utilizzo di acido folico come "rescue" (terapia di salvataggio) (vedere paragrafo 4.2).

Methotrexate può diminuire la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorizzati quando questa viene somministrata in concomitanza a Methotrexate.

#### **Diuretici**

Con la somministrazione concomitante di triamterene e metotressato sono state segnalate mielosoppressione e diminuzione dei livelli di folati.

#### **Amiodarone**

La somministrazione di amiodarone a pazienti in trattamento con metotressato per la psoriasi ha indotto lesioni ulcerative cutanee.

#### **L-asparaginasi**

E' stato segnalato che la somministrazione di L-asparaginasi antagonizza l'effetto di metotressato.

#### **Ciprofloxacina**

Il trasporto nei tubuli renali è diminuito dalla ciprofloxacina; l'uso di metotressato con questo farmaco deve essere attentamente monitorato.

#### **Effetti del cibo**

La biodisponibilità del metotressato somministrato oralmente non viene ridotta dal cibo e Methotrexate può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Non può essere esclusa la variabilità interindividuale.

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

#### **Gravidanza**

I rischi degli effetti sulla riproduzione devono essere discussi con i pazienti di ambo i sessi in trattamento con metotressato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Allattamento**

Il metotressato viene ritrovato nel latte umano materno. Methotrexate è controindicato nelle donne che allattano a causa della sua potenzialità nel produrre reazioni avverse gravi nel lattante.

Il più alto rapporto tra le concentrazioni di Methotrexate nel latte materno e nel plasma è stato 0,08:1.

**Qualora si renda necessario somministrare il farmaco durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.**

#### **Fertilità**

È stato segnalato che nell'essere umano metotressato causa compromissione della fertilità, oligospermia e disfunzioni mestruali, durante e per un breve periodo dopo l'interruzione della terapia.

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

Alcuni effetti menzionati al paragrafo 4.8, come capogiri e affaticamento possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Per informazioni sulle reazioni avverse associate a metotressato, consultare i paragrafi pertinenti. Gli effetti collaterali più comuni includono: stomatite ulcerativa, leucopenia, nausea e disturbi addominali. Altri effetti collaterali frequentemente riferiti sono: sensazioni di malessere e di eccessivo affaticamento, brividi di freddo e febbre, capogiri, minor resistenza alle infezioni. I primissimi segni di tossicità sono in genere rappresentati da ulcerazioni della mucosa orale.

Gravità ed incidenza degli effetti collaterali acuti sono generalmente connessi al dosaggio ed alla frequenza della somministrazione.

Di seguito sono elencate altre possibili reazioni avverse, che sono state segnalate con metotressato per sistemi e organi e per frequenza. Nel contesto oncologico, i trattamenti concomitanti e le malattie pre-esistenti rendono difficoltosa l'attribuzione specifica di una reazione a metotressato. Vedere paragrafo 4.4 per specifici riferimenti a eventi a lungo termine ed importanti da un punto di vista medico, tra cui quelli successivi a trattamento a lungo termine o ad alte dosi cumulative (es. tossicità epatica).

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b><u>Infezioni ed infestazioni</u></b>	
Raro	Sepsi
Non nota	Infezioni (compresa sepsi fatale); polmonite; polmonite da Pneumocystis carinii; nocardiosi; istoplasmosi; criptococcosi; Herpes zoster; epatite da Herpes simplex; Herpes simplex disseminato; infezione da Citomegalovirus (compresa polmonite citomegalovirale); riattivazione dell'infezione da epatite B; peggioramento dell'infezione da epatite C
<b><u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u></b>	
Non comune	linfoma (compreso linfoma reversibile)
Molto raro	sindrome da lisi tumorale*
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u></b>	
Non comune	insufficienza midollare; anemia; trombocitopenia
Molto raro	anemia aplastica
Non nota	agranulocitosi; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfoadenopatia e disturbi linfoproliferativi (compresi quelli reversibili); eosinofilia, anemia megaloblastica
<b><u>Disturbi del sistema immunitario</u></b>	
Non comune	reazioni anafilattoidi
Molto raro	ipogammaglobulinemia
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u></b>	
Raro	diabete
<b><u>Disturbi psichiatrici</u></b>	
Raro	alterazioni dell'umore; disfunzione cognitiva transitoria
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>	
Comune	parestesia
Non comune	emiparesi; encefalopatia/leucoencefalopatia*; convulsioni*; cefalea
Raro	paresi; disartria; afasia; sonnolenza
Molto raro	disturbi dei nervi cranici
Non nota	aumento della pressione del liquido cefalorachidiano; neurotossicità; aracnoidite; paraplegia; stupor; atassia; demenza; capogiri
<b><u>Patologie dell'occhio</u></b>	
Raro	annebbiamento della vista; gravi alterazioni della vista
Molto raro	cecità/perdita della vista temporanee; congiuntivite
<b><u>Patologie cardiache</u></b>	
Raro	ipotensione
Molto raro	versamento pericardico; pericardite

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Patologie vascolari</b>	
Raro	eventi tromboembolici (comprese trombosi cerebrale, trombosi arteriosa, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, tromboflebite, trombosi della vena retinica)
Molto raro	vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	polmonite interstiziale (compresi decessi); versamento pleurico
Raro	fibrosi polmonare; faringite
Non nota	pneumopatia interstiziale cronica; alveolite; dispnea; dolore toracico; ipossia; tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	pancreatite; diminuzione dell'appetito; vomito; diarrea; stomatite
Raro	ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale; melena; enterite; gengivite
Molto raro	ematemesi
Non nota	perforazione intestinale; peritonite non infettiva; glossite; nausea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	aumento degli enzimi epatici
Raro	cirrosi e fibrosi cronica; epatite acuta; epatotossicità
Molto raro	riduzione dell'albumina sierica
Non nota	insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell); sindrome di Stevens-Johnson; alopecia
Raro	eritema multiforme; rash eritematoso; erosione dolorosa delle placche psoriasiche; fotosensibilità; ulcerazione cutanea; orticaria; acne; ecchimosi; disturbo della pigmentazione; prurito
Molto raro	foruncolosi; teleangectasia
Non nota	reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici; dermatite; petecchie
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Raro	artralgie/mialgia; osteoporosi; fratture da stress
Non nota	osteonecrosi
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	insufficienza renale; nefropatia
Raro	disuria
Molto raro	ematuria; cistite
Non nota	proteinuria

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>	
Non comune	anomalie fetali
Raro	aborto
Non nota	morte fetale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro	disfunzione mestruale
Molto raro	alterazioni nell'ovogenesi o spermatogenesi; impotenza; infertilità; perdita della libido; oligospermia transitoria; perdite vaginali
Non nota	disfunzione urogenitale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Raro	noduli
Molto raro	morte improvvisa
Non nota	piressia; brividi; malessere; spossatezza
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto raro	alterazione dell' azotemia

\*esclusivamente per via parenterale

Effetti indesiderati negli studi su Artrite giovanile poliarticolare

L'incidenza approssimativa di eventi avversi riportata nei pazienti pediatrici affetti da artrite giovanile poliarticolare trattati con dosi settimanali di metotressato per via orale (da 5 a 20 mg/m<sup>2</sup>/settimana o da 0,1 a 1,1 mg/kg/settimana) è riportata qui di seguito (virtualmente tutti i pazienti ricevevano contemporaneamente farmaci antiinfiammatori non steroidei, ed alcuni assumevano anche piccole dosi di corticosteroidi): test elevati della funzione epatica 14% ; reazioni gastrointestinali (i.e. nausea,vomito,diarrea) 11%; stomatite 2%; leucopenia 2%; cefalea 1,2%; alopecia 0,5%; vertigine 0,2%; e rash 0,2%. Benché vi sia esperienza con dosaggi sino a 30 mg/m<sup>2</sup>/settimana nell'artrite giovanile poliarticolare, i dati pubblicati per dosi superiori ai 20 mg/m<sup>2</sup>/settimana sono troppo limitati per fornire stime affidabili dell'incidenza di eventi avversi.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'esperienza di postmarketing, si sono verificati casi di sovradosaggio di metotressato generalmente con somministrazioni orali e intratecali, anche se sono stati riportati casi di sovradosaggio con la somministrazione endovenosa e intramuscolare.

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

I casi di sovradosaggio, con assunzione orale, si sono verificati per errata assunzione giornaliera

della dose settimanale (dose singola o refratta). I sintomi comunemente riportati a seguito di sovradosaggi orali comprendono quelli riportati per dosi farmacologiche, in particolare reazioni gastrointestinali ed ematologiche. Per esempio leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, mielodepressione, mucosite, stomatite, ulcerazioni orali, nausea, vomito, ulcerazioni gastrointestinali ed emorragie gastroenteriche. In alcuni casi non sono stati riportati sintomi. Sono stati riportati casi di morte a seguito di sovradosaggio. In questi casi sono stati riportati anche eventi come sepsi o shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

I sintomi di un sovradosaggio di metotressato per via intratecale sono generalmente neurologici compresi cefalea, nausea e vomito, convulsioni o crisi epilettiche ed encefalopatia acuta tossica. In alcuni casi non sono stati riportati sintomi. Sono stati riportati casi di morte a seguito di sovradosaggi somministrati per via intratecale. In questi casi sono stati riportati anche erniazione cerebellare associata ad aumento della pressione endocranica ed encefalopatia acuta tossica.

Esistono in letteratura casi di sovradosaggio in cui è stato impiegato un trattamento per via endovenosa e intratecale di carbosipeptidasi G2 per accelerare la clearance del Methotrexate.

Sospendere o ridurre il dosaggio al primo segno di ulcerazione o sanguinamento, diarrea o depressione marcata del sistema emopoietico.

Il calcio folinato è indicato per ridurre la tossicità e contrastare gli effetti di un sovradosaggio di metotressato somministrato inavvertitamente. La somministrazione di calcio folinato deve essere iniziata il più rapidamente possibile. Con l'aumentare dell'intervallo tra la somministrazione di metotressato e l'inizio del trattamento con calcio folinato, l'attività di quest'ultimo nel contrastare la tossicità decresce.

Il calcio folinato, antidoto specifico di Methotrexate, consente di neutralizzare gli effetti tossici esercitati dall'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. Nel suo ruolo di antidoto, il calcio folinato viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto clinico da ottenere. Nei casi di sovradosaggio accidentale, per ottenere un effetto competitivo si consiglia il calcio folinato per infusione endovenosa (fino a 100 mg entro 12 ore); per ottenere un effetto biochimico metabolico si consiglia il calcio folinato per via intramuscolare (10-12 mg ogni 6 ore per 4 dosi) o per via orale (15 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

Nel caso di somministrazione accidentale, il calcio folinato deve essere somministrato in dosi pari o superiori a quelle di Methotrexate entro la prima ora; la somministrazione di calcio folinato in tempi successivi risulta meno efficace. Il monitoraggio della concentrazione sierica di Methotrexate è essenziale per determinare la dose ottimale e la durata del trattamento con il calcio folinato.

In caso di massiccio sovradosaggio, potrebbero essere necessarie l'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine per prevenire la precipitazione del metotressato e/o dei suoi metaboliti a livello dei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dimostrato di poter migliorare l'eliminazione del metotressato. Tuttavia, una clearance efficace del metotressato è stata riportata con l'uso dell'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.

Il sovradosaggio intratecale accidentale può richiedere un supporto sistemico intensivo, alti dosaggi di calcio folinato, diuresi alcalina e un drenaggio rapido del liquor cerebrospinale, e perfusione ventricolo-lombare.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastico e antireumatici

Codice ATC: L01BA01

Meccanismo d'azione:

Methotrexate (acido 4-ammino-10-metil-pteroilglutammico) è un antimetabolita e un analogo dell'acido folico. Il medicinale penetra nelle cellule attraverso un sistema di trasporto attivo per i folati ridotti e, tramite un legame relativamente irreversibile, inibisce la diidrofolato reduttasi. Questo enzima converte l'acido diidrofolico in acido tetraidrofolico, rendendolo adatto al trasporto di unità monocarboniose nella sintesi dei nucleotidi purinici e dell'acido timidilico. Methotrexate interferisce pertanto con la replicazione cellulare, la sintesi e la riparazione del DNA. Esso si lega fortemente ma reversibilmente alla diidrofolicoreduzione, inibendo così la conversione enzimatica dell'acido folico a tetraidrofolico. Tale arresto enzimatico conduce ad una

deplezione dei folati ridotti necessari per il trasferimento di unità monocarboniose in molte reazioni biochimiche interessanti la biosintesi di acido timidilico (nucleotide specifico per il DNA) e di acido inosinico precursore delle purine necessarie alla sintesi sia di DNA che di RNA. Il medicinale sembra inoltre determinare un aumento della deossadenosina trifosfato intracellulare che si ritiene inibisca la ribonucleoside-trifosfato reductasi e la polinucleotide ligasi, un enzima coinvolto nella sintesi e nella riparazione del DNA. Il meccanismo di azione di Methotrexate è strettamente legato al ciclo cellulare, agendo soprattutto durante la sintesi del DNA nella fase S; infatti quei tessuti a rapida moltiplicazione cellulare con alta frazione di crescita (cellule in ciclo) sono i più sensibili agli effetti citotossici di Methotrexate.

I tessuti che proliferano attivamente, come le cellule neoplastiche, il midollo osseo, le cellule del feto, la mucosa orale e intestinale, gli spermatogoni e le cellule della vescica urinaria sono in generale più sensibili a questo effetto di Methotrexate. Con l'aumento della proliferazione cellulare, Methotrexate può compromettere la crescita delle cellule neoplastiche senza arrecare danni irreversibili ai tessuti normali.

Nella psoriasi la velocità di produzione delle cellule epiteliali cutanee risulta ampiamente superiore rispetto a quanto osservato nella cute normale. Tale differenza in termini di velocità di proliferazione è alla base dell'uso di Methotrexate per il controllo dei processi psorisiaci.

Il Methotrexate ad alte dosi, seguito dal rescue con calcio folinato, è usato nell'ambito del trattamento di pazienti con osteosarcoma non metastatizzato. Il razionale iniziale per la terapia ad alti dosaggi con Methotrexate, si basava sul concetto di "rescue" selettivo da parte del calcio folinato dei tessuti normali. Evidenze più recenti suggeriscono che alte dosi di Methotrexate possono anche superare la resistenza al Methotrexate causata da meccanismi di trasporto attivo danneggiati, diminuita affinità della diidrofolato reductasi per il Methotrexate, aumentati livelli di diidrofolato reductasi a causa dell'amplificazione genica, o diminuita poliglutamazione del Methotrexate. L'attuale meccanismo di azione è sconosciuto. Nel trattamento dell'artrite reumatoide il preciso meccanismo di azione del Methotrexate è sconosciuto. Methotrexate è usato sia come monoterapia che in combinazione con altre terapie.

Basse dosi di Methotrexate ( $< 1 \text{ mg/m}^2$ ) sono in grado di arrestare i mieloblasti leucemici in fase S per circa 20 ore mentre non sono attive sulle cellule in fase  $G_1$ ,  $G_2$  o M. Dosi maggiori di Methotrexate ( $> 30 \text{ mg/m}^2$ ) arrestano i mieloblasti in fase S per più di 48 ore e rallentano il passaggio delle cellule dalla fase  $G_2$  alla fase S.

Methotrexate inibisce anche la sintesi proteica in quanto i folati ridotti fungono da cofattori per la interconversione degli aminoacidi glicina in serina e omocisteina in metionina. Questo può essere il meccanismo atto a spiegare l'azione di Methotrexate ad alte dosi nell'arrestare le cellule in fase  $G_1$ . La folicoreductasi costituisce un bersaglio secondario quando la concentrazione di Methotrexate endocellulare è elevata; in queste particolari condizioni divengono infatti bersaglio primario la timidilatosintetasi e la neosintesi purinica ed è questa lesione chimica responsabile della citolisi immediata.

La folicoreductasi rappresenta infatti per il Methotrexate un "recettore ad alta affinità" mentre gli enzimi coinvolti nella biosintesi purinica e la timidilatosintetasi si comportano come "recettori a bassa affinità".

Non si conosce il meccanismo d'azione preciso nel trattamento dell'artrite reumatoide. Methotrexate viene utilizzato sia in monoterapia, sia in associazione con altri tipi di intervento. Nel trattamento dell'artrite reumatoide Methotrexate è classificato come farmaco antireumatico di fondo (DMARD - disease modifying antirheumatic drug).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento orale è dose dipendente.

Nel paziente digiuno il picco ematico di Methotrexate somministrato per os si raggiunge in 1-2 ore. Già 30' dopo la sua somministrazione esso può essere rinvenuto nel sangue. La clearance plasmatica del Methotrexate presenta un picco immediato e quindi decresce secondo una curva ad andamento trifasico con una emivita nella prima fase di circa 45', corrispondente alla fase di distribuzione; l'emivita della seconda fase è variabile tra 2 e 3 ore e corrisponde alla clearance renale; l'emivita

della fase finale è di 8-12 ore; il prolungamento di tale fase rappresenta un effetto combinato del rilascio dai compartimenti cellulari, dal circolo entero-epatico e del riassorbimento dai tubuli renali. Dopo somministrazione per via intratecale, intramuscolare o intraperitoneale, il picco ematico si ha in 15-30'. Quando il farmaco viene somministrato per via intratecale, esso lascia il liquido cerebro-spinale piuttosto lentamente e i livelli plasmatici vengono mantenuti 2 o 3 volte più a lungo di quanto avviene dopo somministrazione per e.v. Pertanto la somministrazione intratecale può determinare una maggiore tossicità rispetto alla somministrazione parenterale.

L'assorbimento rapido e completo si ottiene a seguito di somministrazione intramuscolare e i livelli sierici di picco sono raggiunti entro 0,25-2 ore. L'assorbimento orale sembra dipendere dalla dose. I livelli sierici di picco sono raggiunti nell'arco di una-due ore.

A dosi di 30 mg/m<sup>2</sup> o inferiori, il Methotrexate è generalmente ben assorbito con una biodisponibilità media di circa il 60%. L'assorbimento di dosi superiori a 80 mg/m<sup>2</sup> è significativamente minore, probabilmente per un effetto di saturazione. In soggetti sottoposti a trattamento orale si è tuttavia osservata variabilità nell'assorbimento di Methotrexate. I livelli sierici di picco raggiungibili a seguito di somministrazione orale sono leggermente inferiori rispetto a quelli osservati successivamente a iniezione intramuscolare.

Anche nei pazienti pediatrici leucemici, l'assorbimento orale del Methotrexate è dose-dipendente ed è stato riferito variare ampiamente (dal 23% al 95%). È stata riportata una differenza di 20 volte tra il picco più alto e quello più basso (C<sub>max</sub>: da 0,11 a 2,3 micromolare dopo una dose di 20 mg/m<sup>2</sup>).

Una significativa variabilità interindividuale è stata osservata anche per il tempo alla concentrazione di picco (T<sub>max</sub> da 0,67 a 4 ore dopo una dose di 15 mg/m<sup>2</sup>) e la frazione di dose assorbita. L'assorbimento di dosi maggiori di 40 mg/m<sup>2</sup> è stata riportata come significativamente minore di quella di dosaggi più bassi.

Come per i pazienti pediatrici leucemici, un'ampia variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche di metotressato è stata riportata nei pazienti pediatrici affetti da artrite giovanile poliarticolare. A seguito della somministrazione orale di metotressato in dosi da 6,4 a 11,2 mg/m<sup>2</sup>/settimana in pazienti pediatrici affetti da artrite giovanile poliarticolare, le concentrazioni plasmatiche medie erano di 0,59 micromoli (range da 0,03 a 1,40) ad 1 ora, 0,44 micromoli (range da 0,01 a 1,00) a 2 ore e 0,29 micromoli (range da 0,06 a 0,58) a 3 ore. In pazienti pediatrici riceventi metotressato per la leucemia linfatica acuta (da 6,3 a 30 mg/m<sup>2</sup>) o per l'artrite giovanile poliarticolare (da 3,75 a 26,2 mg/m<sup>2</sup>), l'emivita terminale è stata riportata variare da 0,7 a 5,8 ore o 0,9 a 2,3 ore rispettivamente.

#### Legame con proteine plasmatiche:

Dal 50% al 70% di Methotrexate somministrato si lega in maniera reversibile alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Nei liquidi interstiziali invece il legame alle proteine è basso, variando dallo 0 al 17%. Le alterazioni del quadro siero-proteico incidono sulla quantità di Methotrexate (extra-cellulare) libero e di conseguenza sulla penetrazione intra-cellulare oltre che sulla clearance renale. Molti farmaci quali i salicilati, i sulfamidici, il PABA, il fenilbutazone, ecc., competono per questo legame.

#### Distribuzione

##### Volumi di distribuzione apparente, diffusione tissutale:

Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione iniziale è di circa 0,18 l/kg (18% del peso corporeo) e il volume di distribuzione allo steady-state è di circa 0,4-0,8 l/kg (dal 40% all'80% del peso corporeo). Methotrexate compete con i folati ridotti per il trasporto attivo attraverso le membrane cellulari mediante un unico processo di trasporto attivo mediato da carrier. A concentrazioni sieriche superiori a 100 micromolare, la diffusione passiva diventa una delle vie preferenziali attraverso cui è possibile raggiungere concentrazioni intracellulari efficaci. Nel siero Methotrexate è legato alle proteine in modo reversibile per circa il 50%.

Methotrexate è ampiamente distribuito nei tessuti dell'organismo, con le più alte concentrazioni in reni, cistifellea, milza, fegato e cute. A dosi terapeutiche, quando somministrato per via orale, Methotrexate non attraversa la barriera emato-encefalica. Tramite somministrazione intratecale è possibile ottenere concentrazioni elevate del medicinale nel liquido cefalorachidiano. Nella saliva e nel latte materno sono state individuate quantità del farmaco. Methotrexate attraversa la barriera placentare.

### Biotrasformazione

Methotrexate viene concentrato a livello epatico con un rapporto fegato/plasma pari a 4, dopo 3 ore, e pari a 8 dopo 24 ore dalla somministrazione e.v. di 80 mg/m<sup>2</sup>. Il farmaco viene concentrato nella cistifellea fino a > 1000 volte il livello plasmatico, secreto con la bile, e infine riassorbito, in parte, dalla mucosa intestinale. La diffusione di Methotrexate negli spazi subaracnoidei, nella cavità pleurica e peritoneale avviene lentamente e con caratteristiche simili al trasporto passivo. Se questi "terzi spazi" sono patologicamente dilatati, come per esempio in caso di versamento ascitico o pleurico, essi possono fungere da riserva e prolungare la persistenza di Methotrexate nel compartimento plasmatico. I rapporti di concentrazione del Methotrexate nel plasma rispetto a: latte, lacrime, liquor e saliva sono rispettivamente di 20/1, 33/1, 300/1. I tessuti dove Methotrexate si localizza preferenzialmente sono: il tubulo prossimale del nefrone, l'epitelio intestinale e gli epatociti. Il meccanismo di penetrazione di Methotrexate nelle cellule normali e in quelle neoplastiche è di tipo attivo, mediato da carrier di membrana e quindi con dispendio di energia. Il Methotrexate compete con i folati ridotti per il trasporto attivo attraverso la membrana cellulare per mezzo di un processo mediato da un singolo trasportatore attivo. A concentrazioni sieriche maggiori di 100 micromolare, la diffusione passiva diventa la via principale attraverso cui possono essere raggiunte concentrazioni intracellulari efficaci. Nel cane le concentrazioni di Methotrexate nel liquido sinoviale dopo somministrazione orale erano maggiori nelle articolazioni infiammate che in quelle non infiammate. Nonostante i salicilati non abbiano interferito con questa diffusione, un precedente trattamento con prednisone ha ridotto la diffusione nelle articolazioni infiammate al livello di quelle non infiammate. La captazione del farmaco da parte dei mieloblasti nei soggetti sani e nei leucemici avviene con una certa lentezza e richiede da 1 a 4 ore prima che si stabilisca un equilibrio. Nei tessuti tumorali si raggiungono concentrazioni di Methotrexate più alte che nei tessuti sani.

### Cinetica di passaggio della barriera ematoencefalica:

La barriera ematoencefalica ostacola l'ingresso nel SNC di Methotrexate somministrato per via sistemica. Il Methotrexate, a dosaggio terapeutico, non penetra la barriera emato-encefalica quando è somministrato oralmente o per via parenterale. Alte concentrazioni di Methotrexate nel liquor cerebrospinale possono essere ottenute attraverso la somministrazione per via intratecale. Il rapporto tra le concentrazioni nel liquor e quelle nel plasma è di 0,02 - 0,05. Ad alte dosi, 50 mg/kg di Methotrexate, la concentrazione nel liquor raggiunge 7 x 10<sup>-6</sup> M/l (dopo 6 ore di infusione), mentre per dosi pari a 100 mg/kg essa è di 3 x 10<sup>-6</sup> M/l. Dopo somministrazione di Methotrexate per via intratecale, il farmaco lascia lentamente tale compartimento per passare in circolo secondo una cinetica bimodale: le due emivite  $\alpha$  e  $\beta$  sono rispettivamente di 1,7 e 6,6 ore. La seconda emivita  $\beta$ , si prolunga a 7,3 ore quando si somministra contemporaneamente acetazolamide, a 7,7 ore quando si somministra probenecid (2.500 mg) o a 7,9 ore in presenza di ipertensione endocranica.

### Eliminazione:

Methotrexate viene eliminato con le urine, le feci e la bile; la clearance di Methotrexate dal plasma è di circa 110 ml/min/m<sup>2</sup>, di cui più del 90% è dovuta all'emuntorio renale (quando la funzionalità renale è integra). Circa il 43% della dose somministrata compare nelle urine nella prima ora. Quasi la metà di una dose somministrata e.v. viene escreta immodificata con le urine entro 6 ore dalla somministrazione; tale percentuale sale al 90% entro le 24 ore e al 95% entro le 30 ore. L'eliminazione renale del farmaco oltre che per filtrazione glomerulare avviene soprattutto per secrezione tubulare attiva. Meno del 2% di una dose somministrata per e.v. viene escreta con le feci. Se la somministrazione avviene per os, l'escrezione fecale è proporzionale alla dose somministrata (in rapporto ai tassi di assorbimento intestinale) con valori oscillanti tra: 4,6% di una dose totale di 30 mg/m<sup>2</sup> e 28,6% di una dose totale di 80 mg/m<sup>2</sup>. Una clearance ritardata del farmaco può verificarsi in presenza di "riserve da terzi spazi" come per esempio in caso di cospicui versamenti pleurici o peritoneali.

L'escrezione renale è la principale via di eliminazione ed è dipendente dal dosaggio e dalla via di somministrazione. Con la somministrazione per via e.v., l'80-90% della dose somministrata è escreta immodificata nelle urine entro 24 ore. Esiste una limitata escrezione biliare che ammonta a circa il 10 % o meno della dose somministrata. E' stato ipotizzato un circolo enteroepatico del Methotrexate.

L'escrezione renale ha luogo attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare attiva. Nei pazienti affetti da psoriasi, a dosi comprese tra 7,5 e 30 mg, è stata osservata eliminazione non lineare dovuta a saturazione del riassorbimento dai tubuli renali. Una funzione renale danneggiata, così come un uso contemporaneo di farmaci quali acidi organici deboli che pure vanno incontro a secrezione tubulare, possono aumentare marcatamente i livelli sierici di Methotrexate. E' stata riferita un'eccellente correlazione tra la clearance del Methotrexate e la clearance della creatinina endogena. I tassi di clearance del Methotrexate variano ampiamente e generalmente diminuiscono ad alte dosi. La clearance totale media di Methotrexate è 12 l/h, ma i tassi di clearance variano ampiamente e in genere diminuiscono a dosi più elevate. Una ritardata clearance del farmaco è stata identificata come uno dei maggiori fattori responsabili della tossicità del Methotrexate. E' stato ipotizzato che la tossicità del Methotrexate per i tessuti normali dipende più dalla durata dell'esposizione al farmaco piuttosto che dai livelli massimi raggiunti. Quando un paziente mostra una ritardata eliminazione del farmaco dovuta ad una funzione renale compromessa, ad una diffusione nel terzo spazio o ad altre cause, le concentrazioni sieriche di Methotrexate possono rimanere elevate per prolungati periodi di tempo.

La potenziale tossicità di regimi ad alto dosaggio o di una ritardata escrezione viene ridotta dalla somministrazione di calcio folinato durante la fase finale dell'eliminazione del Methotrexate dal plasma.

#### Metabolismo:

Dopo assorbimento, il Methotrexate viene convertito dal metabolismo intracellulare ed epatico in forme poliglutamate che possono essere poi riconvertite in Methotrexate da idrolasi. Questi poliglutamati agiscono come inibitori della diidrofolato reductasi e della timidilato sintetasi. Piccole quantità di Methotrexate poligluttammato possono rimanere nei tessuti per un periodo prolungato. La ritenzione e la prolungata azione farmacologica dovuta a questi metaboliti attivi variano per i differenti tipi di cellule, tessuti e tumori. Alle dosi comunemente prescritte si può verificare una piccola quantità di conversione in 7-idrossimetotressato. L'accumulo di questo metabolita può diventare significativo alle alte dosi usate per il sarcoma osteogenico. La solubilità in acqua del 7-idrossimetotressato è di 3 – 5 volte più bassa del Methotrexate. Il Methotrexate è parzialmente metabolizzato dalla flora intestinale dopo somministrazione orale.

Circa il 6% di una dose somministrata e.v. e il 35% di una dose somministrata per os vengono metabolizzate a 7-idrossi-metotressato nel circolo enteroepatico, per l'azione di una aldeide ossidasi, e ad acido 2,4 diamino-N<sup>10</sup>- metilpteroico (DAMPA) per l'azione della flora batterica intestinale. Tali metaboliti sono stati isolati e identificati nel plasma e nelle urine dei pazienti, mentre derivati poligluttammati del Methotrexate sono stati rinvenuti nel fegato. Il 7-idrossi-metotressato sarebbe responsabile della nefrotossicità del farmaco impiegato ad alte dosi a causa della sua scarsa idrosolubilità.

Emivita: l'emivita terminale riportata per il Methotrexate è approssimativamente di 3- 10 ore per pazienti che ricevono un trattamento per l'artrite reumatoide o terapia antineoplastica a bassi dosaggi (meno di 30 mg/m<sup>2</sup>). Per pazienti che ricevono alte dosi di Methotrexate, l'emivita terminale è di 8 – 15 ore.

In pazienti pediatriche riceventi metotressato per la leucemia acuta linfocitica (da 6,3 a 30 mg/m<sup>2</sup>) o per l'artrite giovanile poliarticolare (da 3,75 a 26,2 mg/m<sup>2</sup>), l'emivita terminale è stata riportata variare da 0.7 a 5.8 ore o 0.9 a 2.3 ore rispettivamente.

#### **Effetti del cibo**

La biodisponibilità del metotressato somministrato oralmente non viene ridotta dal cibo e Methotrexate può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Non può essere esclusa la variabilità interindividuale.

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

La DL<sub>50</sub> nel topo è risultata pari a 94 mg/kg per somministrazione intraperitoneale (ip). Nel ratto la DL<sub>50</sub> è risultata variabile tra 6 e 25 mg/kg per somministrazione i.p. Nel ratto la DL<sub>50</sub> è risultata invece pari a 180 mg/kg quando somministrato per os.

Nel topo la tolleranza a Methotrexate è aumentata con l'età, mentre nel cane la dose endovenosa di 50 mg/kg si è rivelata letale. I bersagli principali dopo una dose singola sono stati il sistema emolinfopoietico e il tratto gastrointestinale (GI).

Nel topo e nel ratto sono stati studiati gli effetti tossici dopo somministrazione ripetuta di Methotrexate. In tali specie animali i bersagli principali di Methotrexate sono stati sistema emolinfopoietico, tratto GI, polmoni, fegato, reni, testicoli e cute. Nel topo la tolleranza a dosi croniche di Methotrexate è aumentata con l'età.

Il potenziale carcinogeno di Methotrexate è stato valutato in alcuni studi sull'animale, con esiti inconcludenti. Benché le evidenze indichino che Methotrexate arreca un danno cromosomico alle cellule somatiche animali e alle cellule del midollo osseo umano, la significatività clinica resta incerta.

Quando Methotrexate viene somministrato a ratti dal 14° al 18° giorno di gravidanza, può indurre: perdita di peso della madre, riassorbimento, aborto o ipotrofia del feto. Il farmaco può indurre l'interruzione della gravidanza in diverse specie animali quali: topi, ratti, conigli. Anoressia, diarrea acquosa e perdite ematiche vaginali sono state talvolta osservate in animali che ricevevano il farmaco a dosi ripetute superiori a 0,5 mg/kg, mentre con dosi singole di 1,6 mg/kg non sono stati riscontrati tali effetti. Methotrexate, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Methotrexate 2,5 mg compresse: amido, **lattosio monoidrato**, magnesio stearato.

Methotrexate 5 mg polvere per soluzione iniettabile: sodio cloruro, sodio idrossido.

**Non contiene conservanti.**

Methotrexate 7,5 mg/ml soluzione iniettabile: **sodio cloruro, sodio idrato**, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

Methotrexate 10 mg/1,33 ml soluzione iniettabile: **sodio cloruro, sodio idrato**, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

Methotrexate 15 mg/2 ml soluzione iniettabile: **sodio cloruro, sodio idrato**, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

Methotrexate 20 mg/2,66 ml soluzione iniettabile: **sodio cloruro, sodio idrato**, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

### 6.2 Incompatibilità

Methotrexate è compatibile con: destrosio in Ringer lattato, destrosio in Ringer, destrosio in cloruro di sodio, destrosio in acqua, Ringer lattato, cloruro di sodio.

Methotrexate non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa infusione.

### 6.3 Periodo di Validità

Methotrexate compresse: 5 anni.

Methotrexate polvere liofilizzata: 2 anni.

Methotrexate soluzione iniettabile: 2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

**Compresse e polvere per soluzione iniettabile:**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

**Soluzioni iniettabili:**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C, nella confezione originale.

Proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore:

### Methotrexate compresse:

blister PVC/alluminio

-confezione contenente 25 compresse da 2,5 mg

-confezione contenente 100 compresse da 2,5 mg

### Methotrexate polvere per soluzione iniettabile:

Flacone di vetro tipo III - Tappo di gomma per polvere liofilizzata con sovratappo di alluminio.

- 1 flacone da 5mg

### Methotrexate soluzione iniettabile :

Siringa preriempita di vetro incolore tipo I - disco di tenuta e tappo-cilindro spingitore in gomma butile esente da 2-mercaptobenzotiazolo, ago sterile e stantuffo in polipropilene:

- 4 siringhe preriempite monouso da 7,5 mg/1 ml

- 4 siringhe preriempite monouso da 10 mg /1,33 ml

- 4 siringhe preriempite monouso da 15 mg/2 ml

- 4 siringhe preriempite monouso da 20 mg/2,66 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Methotrexate compresse.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per lo smaltimento Non vi sono particolari istruzioni per l'uso.

### Methotrexate polvere per soluzioni iniettabili.

Preparazione delle soluzioni:

Methotrexate polvere per soluzioni iniettabili deve essere ricostituito immediatamente prima dell'uso con acqua per iniezioni impiegando 2 ml di acqua per il flacone da 5 mg.

La soluzione risultante contiene 2,5 mg per ml.

I flaconi devono essere utilizzati una sola volta.

Se si forma un precipitato, la soluzione deve essere scartata.

Non somministrare Methotrexate con altri farmaci nella stessa infusione.

### Methotrexate soluzione iniettabile.

Siringa preriempita monouso - Gettare dopo l'utilizzo negli appositi raccoglitori per lo smaltimento dei medicinali. Non utilizzare l'eventuale soluzione residua.

Non usare se la soluzione si presenta torbida o con depositi.

Non utilizzare se la confezione contenente la siringa e gli accessori risulta danneggiata o non integra.

Per l'apertura delle singole vaschette contenenti le siringhe, si raccomanda di separare i due alloggiamenti, prima dell'uso, per poi procedere alla rimozione della carta pelabile posta a protezione di ciascuna vaschetta, al momento dell'impiego effettivo di ciascuna di esse.

Evitare il contatto della soluzione con la pelle o le mucose.

In caso di contatto accidentale, lavare la parte interessata con abbondante acqua.

Le persone che hanno contatti con i farmaci oncologici o lavorano in zone dove questi farmaci sono utilizzati, possono essere esposte a questi agenti sia per contatto aereo o tramite diretto contatto con oggetti contaminati. Gli effetti potenziali sulla salute possono essere ridotti rispettando le procedure istituzionali, le linee guida pubblicate e le regolamentazioni locali inerenti la preparazione, la somministrazione, il trasporto e lo smaltimento di farmaci pericolosi. Non esiste accordo generale che tutte le procedure raccomandate nelle linee guida siano necessarie e appropriate.

## 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

## 8. Numeri delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Methotrexate 2,5 mg compresse - 25 compresse:	A.I.C. N. 019888015
Methotrexate 2,5 mg compresse - 100 compresse:	A.I.C. N. 019888027
Methotrexate 5 mg polvere per sol.iniettabile: 1 flacone	A.I.C. N. 019888039
Methotrexate 7,5 mg/ml soluzione iniettabile 4 siringhe preriempite monouso	A.I.C. N. 019888116
Methotrexate 10 mg/1,33 ml soluzione iniettabile 4 siringhe preriempite monouso	A.I.C. N. 019888128
Methotrexate 15 mg/2 ml soluzione iniettabile 4 siringhe preriempite monouso	A.I.C. N. 019888130
Methotrexate 20 mg/2,66 ml soluzione iniettabile 4 siringhe preriempite monouso	A.I.C. N. 019888142

**9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione:**

Methotrexate 2,5 mg compresse - 25 compresse: 1989/Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Maggio
Methotrexate 2,5 mg compresse - 100 compresse: 1989/ Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Maggio
Methotrexate 5 mg polvere per soluzione iniettabile: 1962/ Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Maggio
Methotrexate 7,5 mg/ml soluzione iniettabile: Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Luglio 2001/
Methotrexate 10 mg/1,33 ml soluzione iniettabile: 2001/ Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Luglio
Methotrexate 15 mg/2 ml soluzione iniettabile: Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Luglio 2001/
Methotrexate 20 mg/2,66 ml soluzione iniettabile: Data del rinnovo più recente:Giugno 2010	Data della prima autorizzazione: Luglio 2001/

**10. Data di revisione del testo**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METHOTREXATE 50 mg polvere per soluzione iniettabile  
METHOTREXATE 500 mg polvere per soluzione iniettabile  
METHOTREXATE 1 g polvere per soluzione iniettabile  
METHOTREXATE 50 mg/2 ml soluzione iniettabile  
METHOTREXATE 500 mg/20 ml soluzione iniettabile  
METHOTREXATE 1 g/10 ml soluzione iniettabile  
METHOTREXATE 5 g/50 ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Methotrexate 50 mg polvere per soluzione iniettabile :

Un flacone di polvere liofilizzata contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 54,84 mg equivalente a metotressato 50 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio cloruro, Sodio idrossido.

#### Methotrexate 500 mg polvere per soluzione iniettabile :

Un flacone di polvere liofilizzata contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 548,4 mg equivalente a metotressato 500 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio idrossido.

#### Methotrexate 1 g polvere per soluzione iniettabile:

Un flacone di polvere liofilizzata contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 1,097 g equivalente a metotressato 1 g.

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio idrossido.

#### Methotrexate 50 mg/ 2 ml soluzione iniettabile:

Un flacone da 50 mg in 2 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 54,84 mg equivalente a metotressato 50 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio idrossido, Sodio cloruro.

#### Methotrexate 500 mg/ 20 ml soluzione iniettabile:

Un flacone da 500 mg in 20 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico mg 548,4 (equivalente a metotressato mg 500).

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio idrossido, Sodio cloruro.

#### Methotrexate 1 g/ 10 ml soluzione iniettabile:

Un flacone da 1 g in 10 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 1,097 g equivalente a metotressato 1 g.

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio idrossido.

#### Methotrexate 5 g/ 50 ml soluzione iniettabile:

Un flacone da 5 g in 50 ml contiene:

Principio attivo: Metotressato sale sodico 5,484 g equivalente a metotressato 5,0 g .

Eccipiente(i) con effetti noti: Sodio idrossido.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

- Polvere per soluzione iniettabile
- Soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Methotrexate è indicato per il trattamento chemioterapico antineoplastico delle seguenti forme: carcinoma della mammella, coriocarcinoma ed affezioni trofoblastiche similari, leucemia linfatica e meningea acuta e subacuta, linfosarcoma, micosi fungoide.

Ricerche cliniche hanno dimostrato che esso risulta considerevolmente più efficace nella leucemia dell'infanzia che in quella degli adulti. In alcuni casi di leucemia acuta ha prodotto un miglioramento clinico ed ha prolungato il tempo di sopravvivenza per un periodo variabile da

alcune settimane a 2 anni. Il quadro ematologico, ricavato dell'esame del sangue e dagli strisci del midollo osseo dopo somministrazione del Methotrexate, può divenire quasi indistinguibile da quello normale per periodi variabili di tempo. I migliori effetti sono stati osservati nelle leucemie acute caratterizzate dalla presenza di forme altamente immature nel midollo osseo e nel sangue. Sono stati resi noti risultati favorevoli ottenuti con Methotrexate nel coriocarcinoma.

Il Methotrexate è indicato particolarmente in mono o polichemioterapia, per il trattamento di: sarcoma osteogenico, leucemia acuta, carcinoma broncogeno, carcinoma epidermoide della testa e del collo.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Gli schemi posologici impiegati variano sensibilmente da un ricercatore all'altro ed in funzione della natura e della gravità della malattia. La più recente letteratura e l'esperienza del medico rappresentano alcuni dei fattori che possono influenzare la scelta del dosaggio e la durata della terapia.

Da alcuni anni e per alcune forme neoplastiche viene utilizzato, con buoni risultati, il Methotrexate ad alte dosi abbinato al "rescue" (salvataggio) con calcio folinato. Comunque, deve essere tenuto presente che l'utilizzo di regimi ad alto dosaggio nel trattamento di malattie neoplastiche diverse dall'osteosarcoma, è da considerarsi in fase sperimentale, ed un vantaggio terapeutico di tale approccio non è stato stabilito. Le alte dosi devono essere impiegate soltanto da medici qualificati ed in ambiente ospedaliero (preferibilmente in reparti oncologici).

"Rescue" (salvataggio) con calcio folinato nella terapia ad alte dosi di Methotrexate.

In base alle più recenti acquisizioni, per migliorare l'indice terapeutico del Methotrexate, viene utilizzato il calcio folinato in un trattamento sequenziale antidotico ("rescue" con calcio folinato). Adottando schemi terapeutici che prevedono l'utilizzazione di Methotrexate ad alte dosi ed il "rescue" con calcio folinato, è infatti possibile un migliore controllo delle forme tumorali senza registrare, nel contempo, significativi incrementi di tossicità. Il "rescue" prevede l'impiego del calcio folinato per via parenterale nella prima fase corrispondente all'antidotismo per competizione; per via orale nella seconda fase in cui entra in gioco prevalentemente la componente biochimico-metabolica. Le dosi e gli schemi di "rescue" variano a seconda dell'impostazione adottata. Qui di seguito si riportano delle linee guida concernenti il profilo di tollerabilità della terapia con alti dosaggi di Methotrexate associati a "rescue" con calcio folinato ed una tabella con linee guida generali per il dosaggio del calcio folinato basato sui livelli serici di Methotrexate. Si consiglia inoltre di consultare la più recente letteratura.

### Modo di somministrazione

#### LINEE GUIDA PER LA TERAPIA AD ALTI DOSAGGI DI METHOTREXATE ASSOCIATI A RESCUE CON CALCIO FOLINATO

1. La somministrazione di Methotrexate deve essere ritardata (fino al ripristino dei range di normalità dei parametri sotto indicati) se:
  - il numero di globuli bianchi è inferiore a 1500/microlitro
  - il numero di neutrofilo è inferiore a 200/microlitro
  - il numero di piastrine è inferiore a 75.000/microlitro
  - il livello di bilirubina serica è superiore a 1,2 mg/dl
  - il livello di SGPT è superiore a 450 U
  - è presente mucosite (e fino a che non è evidente il processo di guarigione)
  - è presente un versamento pleurico persistente; tale versamento deve essere aspirato prima dell'infusione
2. Deve essere documentata una adeguata funzione renale:
  - a) La creatinina serica deve essere normale e la clearance della creatinina deve essere superiore a 60ml/min. prima di iniziare la terapia.
  - b) La creatinina serica deve essere misurata prima di ogni ciclo successivo di terapia. Se la creatinina serica è aumentata del 50% o più rispetto al valore precedente, bisogna valutare la clearance della creatinina e accertarsi che sia comunque superiore a 60ml/min (anche se la

creatinina serica è comunque nel range di normalità).

3. I pazienti devono essere ben idratati e devono essere trattati con bicarbonato di sodio per alcalinizzare le urine.
  - a) Somministrare per via endovenosa 1000 ml/ m<sup>2</sup> di liquido nelle 6 ore prima dell'inizio dell'infusione di Methotrexate. Continuare ad idratare il paziente con 125ml/m<sup>2</sup>/h (3 litri/m<sup>2</sup>/die) durante l'infusione di Methotrexate e per i due giorni successivi l'infusione stessa.
  - b) Alcalinizzare l'urina per mantenere il pH superiore a 7,0 durante l'infusione di Methotrexate e la terapia con calcio folinato. Questo può essere ottenuto somministrando bicarbonato di sodio per via orale o attraverso una sua somministrazione per via endovenosa in soluzione separata.
4. Misurare la creatinina serica e la concentrazione serica di Methotrexate 24 ore dopo l'inizio dell'infusione di Methotrexate e almeno una volta al giorno fino a che il livello di Methotrexate non sia sceso sotto le 0,05 micromoli.
5. La tabella seguente riporta delle linee guida generali per il dosaggio del calcio folinato sulla base dei livelli serici di Methotrexate (vedere tabella seguente).  
I pazienti che mostrano un ritardo nella fase di eliminazione precoce del Methotrexate hanno più probabilità di sviluppare una insufficienza renale oligurica irreversibile. In aggiunta ad una appropriata terapia con calcio folinato, questi pazienti richiedono una continua idratazione e alcalinizzazione delle urine, e un monitoraggio stretto dello stato dei fluidi e degli elettroliti, fino a che i livelli serici di Methotrexate non siano scesi sotto le 0,05 micromoli e l'insufficienza renale non si sia risolta. Se necessario, in questi pazienti può essere utile un'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.
6. Alcuni pazienti presenteranno anomalie nell'eliminazione di Methotrexate, o anomalie della funzionalità renale dopo somministrazione di Methotrexate, che sono sì significative, ma meno gravi delle anomalie descritte nella tabella seguente. Queste anomalie possono essere associate o meno ad una tossicità clinica significativa. Se si manifesta una tossicità clinica significativa, il rescue con calcio folinato deve essere protratto per ulteriori 24 ore (per un totale di 14 dosi nelle 84 ore) nei cicli successivi di terapia. La possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con Methotrexate (p.es. farmaci che possono interferire con il legame di Methotrexate all'albumina serica o con la sua eliminazione) deve essere sempre presa in considerazione, quando si osservano anomalie negli esami di laboratorio o tossicità di tipo clinico.

**AVVERTENZA: NON SOMMINISTRARE IL CALCIO FOLINATO PER VIA INTRATECALE.  
LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO DI CALCIO FOLINATO COME TERAPIA DI RESCUE A  
SEGUITO DELL'UTILIZZO DI DOSI PIU' ELEVATE DI METHOTREXATE**

<i>Situazione clinica</i>	Risultati di laboratorio	<b>Dosaggio e durata del calcio folinato</b>
Eliminazione normale di Methotrexate	Livelli serici di Methotrexate appross. 10 micromoli a 24 ore dalla somministrazione, 1 micromole a 48 ore e meno di 0,2 micromoli a 72 ore	15 mg per os, im o ev ogni 6 ore per 60 ore (10 dosi iniziando 24 ore dopo l'inizio dell'infusione del Methotrexate)
Ritardo nella fase tardiva di eliminazione di Methotrexate	Livelli serici di Methotrexate che permangono sopra a 0,2 micromoli a 72 ore e sopra a 0,05 micromoli a 96 ore dalla somministrazione.	Continuare con 15 mg per os, im o ev ogni 6 ore, finché il livello di Methotrexate è sceso al disotto di 0,05 micromoli
Ritardo nella fase di eliminazione precoce di Methotrexate e/o evidenza di danno renale acuto	Livelli serici di Methotrexate pari a 50 micromoli o superiore a 24 ore, o pari a 5 micromoli o superiore a 48 ore dalla somministrazione;	150 mg ev ogni 3 ore, fino a che il livello di Methotrexate non sia sceso al disotto di 1 micromole; poi 15 mg ev ogni 3 ore, fino a che il

	<p>OPPURE: un aumento del 100% o superiore del 100% nei livelli di creatinina serica a 24 ore dalla somministrazione di Methotrexate (p.es. un aumento della concentrazione da 0,5 mg/dl a 1 mg/dl o più).</p>	<p>livello di Methotrexate non sia sceso sotto le 0,05 micromoli.</p>
--	--	---

### *Somministrazione intratecale*

#### Adulti

Diluire metotressato privo di conservanti ad una concentrazione di 1 mg/ml in un appropriato veicolo sterile e privo di conservanti, come una soluzione iniettabile di Cloruro di Sodio al 0,9%.

Sono fornite le seguenti raccomandazioni per la somministrazione intratecale e possono essere modificate in base a protocolli di trattamento specifici, tenendo in considerazione le esigenze individuali del paziente.

Rimuovere un volume di liquido cerebrospinale equivalente al volume di metotressato che viene somministrato.

La dose singola massima raccomandata è di 15 mg.

Somministrare da 10 a 15 mg per via intratecale due volte a settimana fino a che il liquido cerebrospinale è chiaro, poi una dose settimanale da 2 fino a 3 settimane, seguite da una dose mensile.

In alternativa, somministrare una dose di 12 mg/m<sup>2</sup> (ma non superare la dose massima assoluta di 15 mg) in intervalli da 2 a 7 giorni fino a che la conta delle cellule del fluido cerebrospinale ritorna alla normalità. Una o più dosi aggiuntive possono essere somministrate settimanalmente per due settimane ed in seguito mensilmente.

La dose standard di metotressato è di 12mg.

#### Pediatria

Il seguente regime di dosaggio si basa sull'età del paziente piuttosto che sulla superficie corporea poiché, a differenza di questa, il volume di LCS in età pediatrica si avvicina a quello dell'età adulta.

Al bambino deve essere somministrata una dose costante, come segue:

- Sotto un anno di età: 6 mg
- Un anno di età: 8 mg
- Due anni di età: 10 mg
- Tre anni o più anni di età: 12 mg

Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze in caso di concomitante radioterapia al SNC.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Il Methotrexate è controindicato durante la gravidanza. Il suo uso può causare effetti teratogeni, morte fetale, embriotossicità e aborto se somministrato a donne in gravidanza. Nel trattamento di malattie neoplastiche deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali superano il rischio per il feto.

Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con Methotrexate fino a quando non è stato escluso uno stato di gravidanza; esse devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con Methotrexate si instaurasse una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con Methotrexate, la gravidanza deve essere evitata. L'intervallo di tempo ottimale tra la fine del trattamento con Methotrexate di uno dei due partner e l'instaurarsi di una gravidanza non è stato ancora stabilito con chiarezza (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni circa gli intervalli di tempo, desunte dalla letteratura pubblicata, variano da 3 mesi ad un anno.

Il metotressato viene ritrovato nel latte umano materno. Methotrexate è controindicato nelle donne

che allattano a causa della sua potenzialità nel produrre reazioni avverse gravi nel lattante. Il più alto rapporto tra le concentrazioni di Methotrexate nel latte materno e nel plasma è stato 0,08:1.

Le formulazioni di Methotrexate ed i diluenti che contengono conservanti non devono essere utilizzate per la somministrazione intratecale o per la terapia ad alte dosi di Methotrexate.

Grave insufficienza renale

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

##### **Generali**

Il Methotrexate ha potenzialmente la capacità di indurre gravi reazioni tossiche, generalmente correlate al dosaggio.

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad errori nel calcolo della dose endovenosa ed intratecale. Deve essere prestata un'attenzione speciale al calcolo della dose.

A causa della possibilità di gravi reazioni tossiche (che possono essere fatali) il Methotrexate deve essere usato solo in casi di neoplasie con rischio di morte.

Sono stati riportati casi di morte con l'uso di Methotrexate nel trattamento di neoplasie maligne. A causa della possibilità di gravi reazioni tossiche il paziente deve essere informato dal medico dei rischi e deve rimanere sotto continuo controllo medico.

Il Methotrexate è controindicato durante la gravidanza. Il suo uso può causare effetti teratogeni, morte fetale, embriotossicità e aborto se somministrato a donne in gravidanza. Nel trattamento di malattie neoplastiche deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali superano il rischio per il feto. Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con Methotrexate fino a quando non è stato escluso uno stato di gravidanza; esse devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con Methotrexate si instaurasse una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con Methotrexate, la gravidanza deve essere evitata. L'intervallo di tempo ottimale tra la fine del trattamento con Methotrexate di uno dei due partner e l'instaurarsi di una gravidanza non è stato ancora stabilito con chiarezza (vedere paragrafo 4.3). Le raccomandazioni circa gli intervalli di tempo, desunte dalla letteratura pubblicata, variano da 3 mesi ad un anno. L'utilizzo di dosaggi elevati di Methotrexate raccomandati nel trattamento dell'osteosarcoma richiede particolare attenzione. Il Methotrexate può causare danno renale che può portare ad insufficienza renale acuta. Si raccomanda di porre estrema attenzione alla funzione renale compresa una adeguata idratazione, alcalinizzazione delle urine, il dosaggio della metotressatemia e la valutazione della funzionalità renale.

Regimi ad alti dosaggi per altre neoplasie sono da considerarsi sperimentali e non è stato stabilito un vantaggio terapeutico. Le formulazioni di Methotrexate e di diluenti che contengono conservanti non devono essere utilizzate per la somministrazione intratecale o per la terapia ad alte dosi di Methotrexate.

Il medico deve essere ben informato sulle varie caratteristiche del farmaco e sul suo uso clinico.

I pazienti sottoposti a terapia con Methotrexate devono essere tenuti sotto stretto controllo al fine di individuare e valutare nel più breve tempo possibile i segni e sintomi dei possibili effetti tossici o collaterali. Un controllo pretrattamento e periodici controlli ematologici sono necessari per l'uso di Methotrexate in chemioterapia, a causa del possibile effetto soppressivo sulla funzione ematopoietica attribuibile al farmaco. Esso può presentarsi improvvisamente in qualsiasi momento ed anche a basse dosi.

Qualsiasi brusca caduta nel conteggio delle cellule ematiche indica che bisogna interrompere immediatamente la somministrazione del farmaco ed instaurare un'appropriata terapia. In pazienti affetti da neoplasie e con preesistente aplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia, il prodotto deve essere usato con precauzione e solo se strettamente necessario. Il Methotrexate viene escreto principalmente attraverso i reni. La terapia con il Methotrexate in pazienti con insufficienza renale deve essere intrapresa con estrema cautela e a regimi di dosaggio ridotti, poiché una funzione renale danneggiata diminuisce l'eliminazione del Methotrexate. Il suo uso, in presenza di alterata funzionalità renale, può provocare un pericoloso aumento dei livelli serici del farmaco e, di conseguenza, un ulteriore aggravamento del danno renale preesistente. Lo stato renale del paziente deve essere determinato prima e durante la terapia con Methotrexate procedendo con molta cautela qualora si rivelasse presente una insufficienza renale di una certa gravità. In tal caso si dovrà ridurre il dosaggio o sospendere la somministrazione del farmaco finché la funzione renale non migliori.

Methotrexate causa epatotossicità, fibrosi epatica e cirrosi, ma generalmente soltanto dopo un uso protratto.

Sono stati frequentemente osservati aumenti degli enzimi epatici ad insorgenza acuta; questi sono di norma transitori ed asintomatici ed inoltre non appaiono predittivi di una successiva epatopatia. Dopo un uso prolungato la biopsia epatica spesso mostra alterazioni istologiche e sono state riportate fibrosi e cirrosi; queste ultime possono anche non essere precedute da sintomi o da test di funzionalità epatica alterati nella popolazione affetta da psoriasi.

Per pazienti affetti da psoriasi in trattamento a lungo termine sono generalmente raccomandate biopsie epatiche periodiche. Anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica possono precedere la comparsa di fibrosi o cirrosi nella popolazione affetta da artrite reumatoide.

Methotrexate ha causato la riattivazione dell'infezione da epatite B o il peggioramento dell'infezione da epatite C, in alcuni casi provocando la morte. Alcuni casi di riattivazione dell'epatite B si sono verificati dopo l'interruzione di Methotrexate. Si deve effettuare una valutazione clinica e di laboratorio per valutare patologie epatiche preesistenti in pazienti con precedenti infezioni da epatite B e C. Sulla base di queste valutazioni, il trattamento con Methotrexate potrebbe non essere indicato per alcuni pazienti.

Il tempo di emorragia, il tempo di coagulazione e la determinazione del gruppo sanguigno devono essere eseguiti prima di una trasfusione o di un intervento chirurgico.

Il Methotrexate è legato parzialmente, dopo assorbimento, all'albumina sierica e la sua tossicità potrebbe essere aumentata in seguito allo spiazzamento indotto da certi farmaci, quali salicilati, sulfamidici, difenilidantoina ed agenti antibatterici vari, quali le tetracicline, il cloramfenicolo e l'acido para-amino-benzoico. Questi farmaci, specialmente i salicilati ed i sulfamidici, siano essi antibatterici, ipoglicemizzanti o diuretici, non devono essere somministrati in concomitanza con il Methotrexate, finché non venga stabilita l'importanza ed il significato di questi dati clinici. I preparati vitaminici contenenti acido folico od i suoi derivati possono alterare la risposta al Methotrexate fino alla sua completa neutralizzazione.

L'eliminazione di Methotrexate dal "terzo spazio" (p.es. versamento pleurico o ascite) avviene lentamente. Ciò determina un prolungamento dell'emivita plasmatica terminale ed una tossicità inattesa. In pazienti con un significativo accumulo di liquidi nel terzo spazio, è consigliabile aspirare il versamento prima del trattamento con Methotrexate e monitorarne i livelli plasmatici.

Il Methotrexate dovrà essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni, ulcera peptica, colite ulcerosa, debilitazione e nei pazienti molto giovani o molto anziani. Diarrea e stomatite ulcerativa richiedono l'interruzione del trattamento, altrimenti possono verificarsi enterite emorragica e morte a seguito di perforazione intestinale.

Se durante la terapia si manifesta una leucopenia grave, può verificarsi un'infezione batterica; in tal caso, si consiglia di sospendere l'uso del farmaco e di iniziare una terapia adeguata a base di antibiotici. Nelle gravi forme di depressione dell'attività del midollo osseo, sono necessarie trasfusioni di sangue o di piastrine.

Come altri farmaci citotossici, il Methotrexate può indurre una "sindrome da lisi tumorale" in pazienti che presentano tumori a crescita rapida. Appropriate misure di supporto generale e farmacologico possono prevenire o alleviare questa complicanza.

Una soppressione dell'attività del midollo osseo inaspettatamente grave (talvolta fatale), anemia aplastica e tossicità gastrointestinali sono state riportate con la somministrazione concomitante di metotressato (di solito ad alte dosi) e FANS.

La malattia polmonare indotta da Methotrexate, comprese polmonite interstiziale acuta o cronica interstiziale ed effusione pleurica, può insorgere in qualsiasi momento durante la terapia; essa è stata riportata a bassi dosaggi. Non sempre è completamente reversibile e sono stati riportati esiti fatali. I pazienti con artrite reumatoide sono soggetti al rischio di sviluppare malattia polmonare da artrite reumatoide spesso associata a pneumopatia interstiziale. Sintomi polmonari (specialmente una tosse secca, non-produttiva), possono richiedere l'interruzione del trattamento ed un attento esame.

È stato rilevato che il Methotrexate può esplicare un'azione immunosoppressiva; questo effetto deve essere preso in considerazione nel valutare l'uso del farmaco quando la risposta immunologica in un paziente può essere importante o essenziale.

È necessario seguire i pazienti in trattamento con metotressato molto attentamente. Il metotressato

può causare gravi tossicità. In ogni caso, quando il Methotrexate viene usato in chemioterapia, il medico deve valutare la necessità e l'utilità del preparato rispetto al rischio di effetti tossici o di effetti collaterali. Gli effetti tossici possono essere correlati, per frequenza e gravità, alla dose o alla frequenza di somministrazione, ma è stata osservata tossicità a tutti i dosaggi e può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento. La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile se la diagnosi è precoce. Quando si verificano tali reazioni occorre ridurre la dose o interrompere la somministrazione del farmaco ed intraprendere le cure appropriate (vedere paragrafo 4.9). Se necessario, tali cure possono comprendere l'uso del calcio folinato e/o l'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso. Se la terapia con Methotrexate viene ripresa, ciò deve avvenire con molta cautela con una adeguata considerazione della ulteriore necessità del farmaco e con una aumentata attenzione al possibile ripresentarsi di tossicità.

Da tenere presente che nel corso di una terapia con Methotrexate ad alte dosi è fondamentale assicurare una diuresi di almeno 2 litri nelle 24 ore e un pH urinario non inferiore a 6,5.

Il Methotrexate può causare grave depressione dei tessuti ematopoietici e deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità midollare e precedente o concomitante radioterapia a campi allargati. Tutti i pazienti sottoposti a terapia con Methotrexate devono essere accuratamente sorvegliati e si deve tenere presente che i seguenti sintomi rappresentano manifestazione della sua tossicità: ulcerazione ed emorragia gastrointestinale, compresa stomatite, depressione del midollo osseo, principalmente a carico degli elementi della serie bianca, e alopecia. Generalmente in ciascun individuo, la tossicità è in rapporto diretto con la dose.

In pazienti che ricevono Methotrexate a basse dosi possono comparire linfomi maligni, che possono regredire dopo sospensione del trattamento con Methotrexate, e pertanto possono non richiedere un trattamento citotossico. Sospendere prima Methotrexate e se il linfoma non regredisce, istituire un trattamento appropriato.

Il Methotrexate, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi.

Methotrexate deve essere somministrato sotto la personale e stretta sorveglianza del medico, il quale non dovrebbe prescrivere al paziente, in unica volta, quantitativi superiori al dosaggio occorrente per 6-7 giorni di terapia. Ogni settimana deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo. È necessario sospendere la somministrazione o ridurre il dosaggio immediatamente dopo la comparsa dei primi segni di ulcerazione, di emorragia, di diarrea o di notevole depressione.

Il Methotrexate, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali. Il Methotrexate deve essere usato solo da medici che hanno un'esperienza nel campo degli antimetaboliti.

I pazienti devono essere informati dei potenziali rischi e benefici dell'uso di Methotrexate (compresi gli iniziali sintomi e segni di tossicità), della necessità di consultare il medico rapidamente se occorre, e della necessità di un follow-up stretto, comprensivo di esami di laboratorio, per monitorare la tossicità. I rischi di effetti sulle capacità riproduttive devono essere discussi con i pazienti, sia di sesso femminile che maschile, che sono in trattamento con Methotrexate.

Stati di carenza di folati possono aumentare la tossicità del Methotrexate.

#### Tollerabilità

##### Apparato gastrointestinale

Se dovessero manifestarsi vomito, diarrea, stomatite con conseguente disidratazione, occorre istituire una terapia di supporto ed il metotressato deve essere sospeso fino a risoluzione dei sintomi.

##### Sistema ematopoietico

Methotrexate può sopprimere l'emopoiesi e causare anemia, anemia aplastica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/o trombocitopenia. Methotrexate deve essere utilizzato con cautela, nei pazienti con deficit emopoietico preesistente (vedere paragrafo 4.5). Il nadir dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine circolanti è raggiunto in genere 5-13 giorni dopo la somministrazione di una dose e.v. in bolo (con recupero in 14-28 giorni). I leucociti e i neutrofili possono talvolta mostrare due riduzioni: la prima in 4-7 giorni e il secondo nadir dopo 12-21 giorni, con successivo recupero. È possibile che si manifestino postumi clinici quali febbre, infezioni ed emorragia da diverse sedi. Nel trattamento delle neoplasie la somministrazione di metotressato deve proseguire

solo se i benefici potenziali superano il rischio di una grave mielosoppressione. Nella psoriasi e nell'artrite reumatoide, metotressato deve essere immediatamente interrotto in caso di un calo significativo nella conta delle cellule ematiche.

### **Sistema epatico**

Methotrexate causa epatiti acute ed epatotossicità cronica (fibrosi e cirrosi). La tossicità cronica è potenzialmente fatale e in genere si è manifestata dopo l'uso prolungato (generalmente 2 anni o più) e dopo una dose cumulativa complessiva di almeno 1,5 grammi. In studi condotti su pazienti con psoriasi, l'epatotossicità appare essere funzione della dose cumulativa totale e appare aumentata da alcolismo, obesità, diabete ed età avanzata. Transitorie anomalie dei parametri epatici vengono frequentemente osservate dopo la somministrazione di metotressato e di solito non rappresentano un motivo per modificare il trattamento. Anomalie epatiche persistenti e/o riduzioni dell'albumina sierica possono indicare grave tossicità epatica.

In caso di psoriasi, prima della somministrazione, occorre eseguire ripetutamente i test di funzionalità e di danno epatico, compreso il dosaggio dell'albumina sierica ed il tempo di protrombina. I valori dei test di funzionalità epatica risultano spesso nella norma durante lo sviluppo di fibrosi o cirrosi.

Queste lesioni possono essere rilevate solo con la biopsia. Si raccomanda di effettuare la biopsia epatica:

- 4) prima di iniziare il trattamento o subito dopo l'inizio della terapia (2-4 mesi);
- 5) al raggiungimento di una dose totale cumulativa di 1,5 g;
- 6) dopo ogni dose addizionale da 1,0 a 1,5 g.

In caso di fibrosi moderata o di qualsiasi tipo di cirrosi interrompere il trattamento. Per una fibrosi lieve normalmente si suggerisce di ripetere la biopsia in 6 mesi. Modificazioni istologiche più lievi come steatosi epatica e infiammazione portale di basso grado sono relativamente comuni prima di iniziare la terapia. Nonostante questi lievi cambiamenti non rappresentino solitamente una ragione di sospensione o di non prescrizione del trattamento con metotressato, il farmaco deve essere utilizzato con cautela.

Nell'artrite reumatoide, l'età del paziente al momento della prima somministrazione di metotressato e la durata della terapia, sono state riportate come fattori di rischio di epatotossicità. Anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica possono precedere la comparsa di fibrosi o cirrosi nella popolazione affetta da artrite reumatoide. Nei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con metotressato, i test di funzionalità epatica devono essere effettuati al basale e ad intervalli di 4-8 settimane.

Prima del trattamento deve essere effettuata una biopsia epatica in pazienti con anamnesi di eccessivo consumo di alcool; valori basali dei test di funzionalità epatica persistentemente anomali o epatite cronica di tipo B o C. Durante la terapia deve essere effettuata una biopsia epatica in caso di persistenti anomalie nei test di funzionalità epatica o nel caso in cui i livelli di albumina sierica scendano al di sotto dei valori normali (nell'ambito di un'artrite reumatoide ben controllata).

Se i risultati della biopsia epatica mostrano lievi cambiamenti (scala Roenigk I, II, IIIa), la terapia con Methotrexate può essere continuata monitorando il paziente in accordo alle raccomandazioni sopra riportate. La terapia con Methotrexate deve essere sospesa in tutti quei pazienti che mostrano anomalie persistenti nei test di funzionalità epatica e rifiutano di sottoporsi ad una biopsia epatica, e in tutti quei pazienti nei quali la biopsia epatica mostra delle modifiche da moderate a gravi (scala Roenigk IIIb o IV).

### **Stati immunologici**

Il Methotrexate deve essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni attive ed è generalmente controindicato in pazienti con sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da esami di laboratorio.

### **Immunizzazione**

Durante la terapia con Methotrexate le vaccinazioni possono essere meno immunogeniche. L'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è generalmente raccomandata. Sono stati descritti casi di infezione vaccinica disseminata dopo immunizzazione con virus del vaiolo in pazienti in trattamento con Methotrexate.

### **Infezioni**

Si può verificare polmonite, (che in alcuni casi può portare ad insufficienza respiratoria). Con il trattamento con Methotrexate possono verificarsi infezioni opportunistiche potenzialmente fatali, specialmente le polmoniti da *Pneumocystis carinii*. Quando un paziente presenta sintomi polmonari la possibilità di una polmonite da *Pneumocystis carinii* deve essere sempre presa in considerazione.

#### Sistema nervoso

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia dopo somministrazione endovenosa di Methotrexate in pazienti sottoposti a irradiazione craniospinale. Grave neurotossicità, manifestatasi frequentemente sotto forma di crisi epilettiche focali o generalizzate, è stata riportata con una frequenza inaspettatamente aumentata in pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta, trattati con dosaggi intermedi di Methotrexate somministrato per via endovenosa (1 g/m<sup>2</sup>). In pazienti sintomatici si è comunemente osservato leucoencefalopatia e/o calcificazioni di tipo microangiopatico in studi che utilizzavano metodiche di diagnostica per immagini. Leucoencefalopatia cronica è stata anche riportata in pazienti che hanno ricevuto ripetutamente alte dosi di Methotrexate con "rescue" (salvataggio) con calcio folinato, anche senza irradiazione del cranio. Vi sono stati anche casi di leucoencefalopatia in pazienti che ricevevano Methotrexate per via orale. La sospensione di Methotrexate non sempre porta a completa guarigione.

Una sindrome neurologica acuta transitoria è stata osservata in pazienti trattati con regimi ad alto dosaggio. Le manifestazioni di questa sindrome neurologica possono includere anomalie comportamentali, segni sensitivomotori focali, compresa cecità transitoria, e riflessi anomali. La causa esatta è sconosciuta.

Dopo l'uso intratecale di Methotrexate, la tossicità che può determinarsi a livello del sistema nervoso centrale, può essere classificata come segue: aracnoidite acuta di tipo chimico manifestantesi con sintomi quali ad es. cefalea, dolore dorsale, rigidità nucale e febbre; mielopatia subacuta caratterizzata ad es. da paraparesi/paraplegia associata con coinvolgimento di una o più radici dei nervi spinali; leucoencefalopatia cronica che si manifesta ad es. con confusione, irritabilità, sonnolenza, atassia, demenza, crisi epilettiche e coma. Questa tossicità a livello del sistema nervoso centrale può essere progressiva e anche fatale. È provato che l'irradiazione craniale combinata con la somministrazione intratecale di Methotrexate aumenta l'incidenza di leucoencefalopatia. I segni di neurotossicità (irritazione meningea, paresi permanente o transitoria, encefalopatia) devono essere monitorizzati a seguito della somministrazione intratecale di metotressato.

La somministrazione intratecale ed endovenosa di Methotrexate può causare encefalite acuta ed encefalopatia acuta con esito fatale.

Ci sono state segnalazioni di pazienti con linfoma periventricolare del sistema nervoso centrale che hanno sviluppato erniazione cerebrale con la somministrazione di Methotrexate intratecale.

Casi di gravi reazioni avverse neurologiche, che andavano dalla cefalea alla paralisi, coma ed episodi di tipo ictus sono stati riportati principalmente in giovani ed adolescenti ai quali è stato somministrato Methotrexate in combinazione con citarabina.

#### Apparato respiratorio

Segni e sintomi polmonari, ad esempio tosse secca non produttiva, febbre, tosse, dolore toracico, dispnea, ipossiemia, e un infiltrato alla radiografia del torace, o una polmonite aspecifica che si manifestino in corso di trattamento con metotressato possono indicare lesioni potenzialmente dannose e richiedere l'interruzione del trattamento e un attento controllo. Lesioni polmonari possono verificarsi a qualsiasi dosaggio. E' necessario escludere un'infezione (compresa la polmonite).

Test di funzionalità polmonare possono essere utili nel caso in cui si sospetti una patologia polmonare specialmente se sono disponibili dati basali.

#### Apparato urinario

Il Methotrexate può causare danno renale che può portare ad insufficienza renale acuta. Si raccomanda di porre estrema attenzione alla funzione renale compresa una adeguata idratazione, alcalinizzazione delle urine, il dosaggio della metotressatemia e la valutazione della funzionalità renale.

L'uso concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) e metotressato ad alte dosi deve essere evitato, soprattutto nei pazienti con alterazione della funzionalità renale.

### Cute

Reazioni cutanee gravi, occasionalmente fatali, come la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme, sono state riportate a seguito di dosi singole o multiple di Methotrexate.

Le reazioni si sono verificate entro un periodo di giorni dalla somministrazione di Methotrexate per via orale, intramuscolare, endovenosa o intratecale. È stata riportata guarigione con l'interruzione del trattamento.

### Esami di laboratorio

#### **Generali**

I pazienti in terapia con metotressato devono essere attentamente monitorati al fine di individuare tempestivamente eventuali effetti tossici.

Per una corretta valutazione clinica dei pazienti da sottoporre o sottoposti a terapia con Methotrexate devono essere eseguiti i seguenti test di laboratorio: esame emocromocitometrico completo con conteggio piastrinico, ematocrito, analisi delle urine, test di funzionalità renale e test di funzionalità epatica, test per l'infezione da epatite B e da epatite C.

Deve essere eseguita, inoltre, una radiografia del torace. Scopo di questi accertamenti è di stabilire la presenza di eventuali disfunzioni ed è necessario effettuarli prima, durante ed alla fine della terapia. Un monitoraggio più frequente può essere inoltre indicato all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene modificato, o nei periodi di aumentato rischio di livelli elevati di Methotrexate nel sangue (p. es. disidratazione). L'esame emocromocitometrico completo dovrebbe essere eseguito ogni giorno per il primo mese di terapia e successivamente 3 volte alla settimana. Potrebbe essere utile o importante eseguire la biopsia del fegato o una biopsia del midollo osseo, in corso di terapia a lungo termine o a dosi elevate.

#### **Test di funzionalità polmonare**

Test di funzionalità polmonare possono essere utili nel caso in cui si sospetti una patologia polmonare specialmente se sono disponibili dati basali.

#### Livelli sierici di Methotrexate

La monitorizzazione dei livelli sierici di Methotrexate può significativamente ridurre la sua tossicità e mortalità. I pazienti soggetti alle seguenti condizioni sono predisposti a sviluppare alti o prolungati livelli di Methotrexate e beneficiano del monitoraggio periodico dei livelli: versamento pleurico, ascite, occlusione del tratto gastrointestinale, precedente terapia con il cisplatino, disidratazione, aciduria, funzione renale compromessa.

Alcuni pazienti possono avere una prolungata clearance del Methotrexate in assenza di queste caratteristiche. È importante che i pazienti vengano identificati entro 48 ore poiché la tossicità del Methotrexate può non essere reversibile se il rescue con il calcio folinato è ritardato per più di 42-48 ore.

Il metodo di monitoraggio delle concentrazioni di Methotrexate varia da centro a centro.

Il monitoraggio delle concentrazioni di Methotrexate deve comprendere la determinazione dei livelli di Methotrexate a 24,48 o 72 ore, e la valutazione del tasso di riduzione nelle concentrazioni di Methotrexate (oppure determinare per quanto tempo continuare il rescue con il calcio folinato).

#### **Uso nei pazienti anziani**

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad erronea assunzione giornaliera anziché settimanale soprattutto nei pazienti anziani. Deve essere sottolineato ai pazienti che la dose consigliata deve essere assunta settimanalmente per l'artrite reumatoide e la psoriasi (vedere paragrafo 4.2).

A causa della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati nei pazienti anziani, devono essere considerate dosi ridotte e questi pazienti devono essere strettamente monitorizzati per individuare i più precoci segni di tossicità.

#### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici è stata stabilita solo per la chemioterapia antitumorale e nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

Studi clinici pubblicati valutanti l'utilizzo di metotressato in bambini ed adolescenti (i.e. pazienti dai 2 ai 16 anni di età) con artrite idiopatica giovanile hanno dimostrato una sicurezza sovrapponibile a quella osservata negli adulti con artrite reumatoide.

Sono state riportate tossicità fatali dovute ad errori nel calcolo della dose endovenosa ed intratecale. Si è verificato sovradosaggio dovuto ad errori nel calcolo della dose endovenosa e intratecale (in particolare nei giovani). Deve essere prestata particolare attenzione al calcolo della dose (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

METHOTREXATE contiene sodio. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Il conservante alcool benzilico è stato associato a gravi eventi avversi, tra cui “gasping syndrome” e decesso nei pazienti pediatrici. I sintomi includono violenta insorgenza di respiro agonico, ipotensione, bradicardia e collasso cardiovascolare. Benché le normali dosi terapeutiche di questo prodotto rilascino in genere quantità di alcool benzilico sostanzialmente inferiori rispetto a quelle segnalate in associazione alla “gasping syndrome”, la minima quantità di alcool benzilico a cui si può manifestare tossicità non è nota. Il rischio di tossicità da alcool benzilico dipende dalla quantità somministrata e dalla capacità del fegato di eliminare le sostanze chimiche. I neonati prematuri e di basso peso possono essere più propensi allo sviluppo di tossicità.

Tra i pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta trattati con metotressato ( $1 \text{ g/m}^2$ ) per via endovenosa è stata segnalata neurotossicità grave, spesso manifestatasi sotto forma di convulsioni generalizzate o focali.

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

I salicilici, alcuni sulfamidici, l'acido para-amino-benzoico (PABA), il fenilbutazone, la difenilidantoina, le tetracicline ed il cloramfenicolo possono spiazzare il Methotrexate dal legame con le proteine plasmatiche.

Il metotressato si lega parzialmente all'albumina sierica e la tossicità può essere aumentata dallo spiazzamento causato da altri farmaci con legame forte alle proteine plasmatiche, come i salicilati, il fenilbutazone, la fenitoina e le sulfonamidi, e alcuni antibiotici quali le penicilline, la tetraciclina, la pristinamicina, il probenecid e il cloramfenicolo.

Dal momento che il Methotrexate è eliminato immutato per escrezione renale dopo filtrazione glomerulare, secrezione tubulare attiva, nonché riassorbimento tubulare passivo, qualsiasi farmaco nefrotossico può ridurre l'escrezione renale del Methotrexate. Pertanto, in corso di trattamento con Methotrexate è buona norma non somministrare tali farmaci. Il trasporto tubulare renale di metotressato viene ridotto dal probenecid, l'uso del metotressato con questo farmaco dovrebbe essere attentamente monitorizzato. Il fenilbutazone in associazione al Methotrexate ha causato in qualche caso tossicità con febbre e ulcerazioni cutanee, depressione midollare e morte in setticemia. Il meccanismo di tale azione è triplice: spiazzamento del Methotrexate dal legame alle plasmaproteine, inibizione della secrezione tubulare renale e depressione midollare. Inoltre, il fenilbutazone sembra causare anche danno renale che può portare ad un accumulo del Methotrexate. I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non devono essere somministrati prima o in associazione con i regimi ad alte dosi di Methotrexate, quali quelli utilizzati nel trattamento dell'osteosarcoma. È stato riportato, che la somministrazione concomitante di FANS con la terapia ad alte dosi di Methotrexate aumenta e prolunga nel tempo i livelli sierici di Methotrexate causando casi di morte dovuti a grave tossicità ematologica e gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Il metotressato in associazione a leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia

È stato riportato che FANS e salicilati riducono la secrezione tubulare del metotressato in un modello animale e possono potenziarne la tossicità incrementando la metotressatemia. Pertanto prudenza deve essere usata nel caso di somministrazione concomitante di FANS o salicilati con dosi più basse di Methotrexate (vedere paragrafo 4.4).

Nel trattamento di pazienti con osteosarcoma, deve essere usata prudenza nel somministrare dosi elevate di Methotrexate in associazione con un agente chemioterapico potenzialmente nefrotossico (p.es. cisplatino). Quando metotressato ad alte dosi viene somministrato in combinazione con agenti chemioterapici potenzialmente nefrotossici (es. cisplatino), è possibile osservare un aumento della nefrotossicità. La clearance del Methotrexate è diminuita dal cisplatino.

Antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici gastrointestinali (non assorbibili) ad ampio spettro possono diminuire l'assorbimento intestinale di Methotrexate o interferire con la circolazione enteroepatica inibendo la flora intestinale e sopprimendo il metabolismo del farmaco

da parte dei batteri.

Le penicilline e le sulfonamidi possono ridurre la clearance renale del Methotrexate; sono state osservate, sia a dosaggi bassi che a dosaggi elevati, concentrazioni sieriche aumentate di Methotrexate con concomitante tossicità ematologica e gastrointestinale. Pertanto, l'uso di Methotrexate con le penicilline deve essere attentamente monitorato.

Il potenziale aumento di epatotossicità legato alla somministrazione contemporanea del metotressato con altri agenti epatotossici non è stato valutato. In tali casi, tuttavia, è stata riportata epatotossicità. Pertanto pazienti in trattamento con Methotrexate che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici (p. es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina) devono essere monitorizzati accuratamente per un possibile aumentato rischio di epatotossicità.

È stato riportato che Trimetoprim/sulfametossazolo, in rari casi, ha determinato un incremento della soppressione midollare in pazienti trattati con Methotrexate, probabilmente per una diminuita secrezione tubulare e/o un effetto antifolico additivo.

L'uso concomitante dell'antiprotozario pirimetamina può aumentare gli effetti tossici di metotressato a causa di un effetto antifolico cumulativo.

Methotrexate aumenta i livelli plasmatici delle mercaptopurine. La combinazione di Methotrexate e mercaptopurine può pertanto richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Preparazioni di vitamine che contengono acido folico o derivati possono ridurre la risposta al metotressato somministrato per via sistemica, tuttavia, gli stati carenziali di folati possono aumentare la tossicità del Methotrexate. Alte dosi di leucovorin possono ridurre l'efficacia del metotressato somministrato per via intratecale.

Methotrexate, somministrato contemporaneamente alla radioterapia, può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi.

Methotrexate, somministrato per via intratecale contemporaneamente alla citarabina per via endovenosa può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse neurologiche comprendenti cefalea, paralisi, coma ed episodi di tipo ictus (vedere paragrafo 4.4).

#### **Eritrociti concentrati (Packed Red Blood Cells)**

Occorre prestare attenzione ogniqualvolta vengano somministrati in concomitanza eritrociti concentrati e metotressato. I pazienti sottoposti a infusione di metotressato della durata di 24 ore e successive trasfusioni hanno manifestato un aumento della tossicità, probabilmente derivante da concentrazioni elevate e prolungate di metotressato nel siero.

#### **Terapia con psoralene e radiazioni UVA (PUVA)**

In alcuni pazienti affetti da psoriasi o micosi fungoide (linfoma cutaneo a cellule T) sottoposti a trattamento di associazione con metotressato più terapia PUVA (xantotossina e radiazioni ultraviolette) è stato segnalato tumore cutaneo.

#### **Inibitori della pompa protonica**

La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica (IPP) e metotressato può ridurre la clearance di metotressato determinando livelli plasmatici elevati di metotressato con segni e sintomi clinici di tossicità da metotressato. L'uso concomitante di IPP e metotressato ad alte dosi deve essere evitato soprattutto nei pazienti con alterazione della funzionalità renale.

#### **Anestesia con ossido di diazoto**

L'ossido di diazoto usato come anestetico potenzia l'effetto di metotressato sul metabolismo dei folati, determinando un aumento della tossicità come per esempio stomatite e mielosoppressione grave e imprevedibile e neurotossicità con somministrazione intratecale. Questo effetto può essere ridotto mediante l'utilizzo di acido folico come "rescue" (terapia di salvataggio). Il Methotrexate può diminuire la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorati quando questa viene somministrata in concomitanza con il Methotrexate.

#### **Diuretici**

Con la somministrazione concomitante di triamterene e metotressato sono state segnalate mielosoppressione e diminuzione dei livelli di folati.

#### **Amiodarone**

La somministrazione di amiodarone a pazienti in trattamento con metotressato per la psoriasi ha indotto lesioni ulcerative cutanee.

### **L-asparaginasi**

E' stato segnalato che la somministrazione di L-asparaginasi antagonizza l'effetto di metotressato.

### **Ciprofloxacina**

Il trasporto nei tubuli renali è diminuito dalla ciprofloxacina; l'uso di metotressato con questo farmaco deve essere attentamente monitorato.

### **Effetti del cibo**

La biodisponibilità di Methotrexate somministrato oralmente non viene ridotta dal cibo e Methotrexate può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Non può essere esclusa la variabilità interindividuale.

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

### **Gravidanza**

I rischi degli effetti sulla riproduzione devono essere discussi con i pazienti di ambo i sessi in trattamento con metotressato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### **Allattamento**

Il metotressato viene ritrovato nel latte umano materno. Methotrexate è controindicato nelle donne che allattano a causa della sua potenzialità nel produrre reazioni avverse gravi nel lattante.

Il più alto rapporto tra le concentrazioni di Methotrexate nel latte materno e nel plasma è stato 0,08:1.

**Qualora si renda necessario somministrare il farmaco durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.**

### **Fertilità**

È stato segnalato che nell'uomo metotressato causa compromissione della fertilità, oligospermia e disfunzioni mestruali, durante e per un breve periodo dopo l'interruzione della terapia.

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

Alcuni effetti menzionati al paragrafo 4.8, come capogiri e affaticamento possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Per informazioni sulle reazioni avverse associate a metotressato, consultare i paragrafi pertinenti. Gli effetti collaterali più comuni includono: stomatite ulcerativa, leucopenia, nausea e disturbi addominali. Altri effetti collaterali frequentemente riferiti sono: sensazioni di malessere e di eccessivo affaticamento, brividi di freddo e febbre, capogiri, minor resistenza alle infezioni. I primissimi segni di tossicità sono in genere rappresentati da ulcerazioni della mucosa orale.

Gravità ed incidenza degli effetti collaterali acuti sono generalmente connessi al dosaggio ed alla frequenza della somministrazione.

Di seguito sono elencate altre possibili reazioni avverse che sono state segnalate con metotressato per sistemi e organi e per frequenza. Nel contesto oncologico, i trattamenti concomitanti e le malattie pre-esistenti rendono difficoltosa l'attribuzione specifica di una reazione a metotressato. Vedere paragrafo 4.4 per specifici riferimenti a eventi a lungo termine ed importanti da un punto di vista medico, tra cui quelli successivi a trattamento a lungo termine o ad alte dosi cumulative (es. tossicità epatica).

Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b><u>Infezioni ed infestazioni</u></b>	
Raro	Sepsi
Non nota	Infezioni (compresa sepsi fatale); polmonite; polmonite da Pneumocystis carinii; nocardiosi; istoplasmosi; criptococcosi; Herpes zoster; epatite da Herpes simplex; Herpes simplex disseminato; infezione da Citomegalovirus (compresa polmonite citomegalovirale); riattivazione dell'infezione da epatite B; peggioramento dell'infezione da epatite C
<b><u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u></b>	
Non comune	linfoma (compreso linfoma reversibile)
Molto raro	sindrome da lisi tumorale*
<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u></b>	
Non comune	insufficienza midollare; anemia; trombocitopenia
Molto raro	anemia aplastica
Non nota	agranulocitosi; pancitopenia; leucopenia; neutropenia; linfadenopatia e disturbi linfoproliferativi (compresi quelli reversibili); eosinofilia, anemia megaloblastica
<b><u>Disturbi del sistema immunitario</u></b>	
Non comune	reazioni anafilattoidi
Molto raro	ipogammaglobulinemia
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u></b>	
Raro	diabete
<b><u>Disturbi psichiatrici</u></b>	
Raro	alterazioni dell'umore; disfunzione cognitiva transitoria
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>	
Comune	parestesia
Non comune	emiparesi; encefalopatia/leucoencefalopatia*; convulsioni*; cefalea
Raro	paresi; disartria; afasia; sonnolenza
Molto raro	disturbi dei nervi cranici
Non nota	aumento della pressione del liquido cefalorachidiano; neurotossicità; aracnoidite; paraplegia; stupore; atassia; demenza; capogiri
<b><u>Patologie dell'occhio</u></b>	
Raro	annebbiamento della vista; gravi alterazioni della vista
Molto raro	cecità/perdita della vista temporanee; congiuntivite
<b><u>Patologie cardiache</u></b>	
Raro	ipotensione
Molto raro	versamento pericardico; pericardite

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Patologie vascolari</b>	
Raro	eventi tromboembolici (comprese trombosi cerebrale, trombosi arteriosa, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, tromboflebite, trombosi della vena retinica)
Molto raro	vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	polmonite interstiziale (compresi decessi); versamento pleurico
Raro	fibrosi polmonare; faringite
Non nota	pneumopatia interstiziale cronica; alveolite; dispnea; dolore toracico; ipossia; tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	pancreatite; diminuzione dell'appetito; vomito; diarrea; stomatite
Raro	ulcerazione e sanguinamento gastrointestinale; melena; enterite; gengivite
Molto raro	Ematemesi
Non nota	perforazione intestinale; peritonite non infettiva; glossite; nausea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	aumento degli enzimi epatici
Raro	cirrosi e fibrosi cronica; epatite acuta; epatotossicità
Molto raro	riduzione dell'albumina sierica
Non nota	insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell); sindrome di Stevens-Johnson; alopecia
Raro	eritema multiforme; rash eritematosi; erosione dolorosa delle placche psorisiache; fotosensibilità; ulcerazione cutanea; orticaria; acne; ecchimosi; disturbo della pigmentazione; prurito
Molto raro	foruncolosi; teleangectasia
Non nota	reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici; dermatite; petecchie
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Raro	artralgie/mialgia; osteoporosi; fratture da stress
Non nota	osteonecrosi
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	insufficienza renale; nefropatia
Raro	disuria
Molto raro	ematuria; cistite
Non nota	proteinuria

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>	
Non comune	anomalie fetali
Raro	aborto
Non nota	morte fetale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro	disfunzione mestruale
Molto raro	alterazioni nell'ovogenesi o spermatogenesi; impotenza; infertilità; perdita della libido; oligospermia transitoria; perdite vaginali
Non nota	disfunzione urogenitale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Raro	noduli
Molto raro	morte improvvisa
Non nota	piressia; brividi; malessere; spossatezza
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto raro	alterazione dell' azotemia

\*esclusivamente per via parenterale

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### 4.9 Sovradosaggio

Nell'esperienza di postmarketing, si sono verificati casi di sovradosaggio di metotressato generalmente con somministrazioni orali e intratecali, anche se sono stati riportati casi di sovradosaggio con la somministrazione endovenosa e intramuscolare.

I sintomi di un sovradosaggio di metotressato per via intratecale sono generalmente neurologici compresi cefalea, nausea e vomito, convulsioni o crisi epilettiche ed encefalopatia acuta tossica. In alcuni casi non sono stati riportati sintomi. Sono stati riportati casi di morte a seguito di sovradosaggi somministrati per via intratecale. In questi casi sono stati riportati anche erniazione cerebellare associata ad aumento della pressione endocranica ed encefalopatia acuta tossica.

Esistono in letteratura casi di sovradosaggio in cui è stato impiegato un trattamento per via endovenosa e intratecale di carbossipetidasi G2 per accelerare la clearance del Methotrexate. Sospendere o ridurre il dosaggio al primo segno di ulcerazione o sanguinamento, diarrea o depressione marcata del sistema emopoietico.

Il calcio folinato è indicato per ridurre la tossicità e contrastare gli effetti di un sovradosaggio di metotressato somministrato inavvertitamente. La somministrazione di calcio folinato deve essere iniziata il più rapidamente possibile. Con l'aumentare dell'intervallo tra la somministrazione di metotressato e l'inizio del trattamento con calcio folinato, l'attività di quest'ultimo nel contrastare la tossicità decresce.

Il calcio folinato, antidoto specifico del Methotrexate, consente di neutralizzare gli effetti tossici esercitati dall'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. Nel suo ruolo di antidoto, il calcio folinato viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto clinico da ottenere. Nei casi di sovradosaggio accidentale, per ottenere un effetto competitivo si consiglia il calcio folinato per infusione endovenosa (fino a 100 mg entro 12 ore); per ottenere un effetto biochimico metabolico si consiglia il calcio folinato per via intramuscolare (10-12 mg ogni 6 ore per 4 dosi) o per via orale (15 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

Nel caso di somministrazione accidentale, il calcio folinato deve essere somministrato in dosi pari o superiori a quelle del Methotrexate entro la prima ora; la somministrazione di calcio folinato in tempi successivi risulta meno efficace. Il monitoraggio della concentrazione sierica di Methotrexate è essenziale per determinare la dose ottimale e la durata del trattamento con il calcio folinato.

In caso di massiccio sovradosaggio, possono essere necessarie l'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine per prevenire la precipitazione del Methotrexate e/o dei suoi metaboliti a livello dei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dimostrato di poter migliorare l'eliminazione del Methotrexate. Tuttavia, una clearance efficace del Methotrexate è stata riportata con l'uso dell'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.

Il sovradosaggio intratecale accidentale può richiedere un supporto sistemico intensivo, alti dosaggi di calcio folinato, diuresi alcalina e un drenaggio rapido del liquor cerebrospinale, e perfusione ventricolo-lombare.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastico**

**Codice ATC: L01BA01**

Meccanismo d'azione

Methotrexate (acido 4-ammino-10-metil-pteroilglutammico) è un antimetabolita e un analogo dell'acido folico. Il medicinale penetra nelle cellule attraverso un sistema di trasporto attivo per i folati ridotti e, tramite un legame relativamente irreversibile, inibisce la diidrofolato reduttasi. Questo enzima converte l'acido diidrofolico in acido tetraidrofolico, rendendolo adatto al trasporto di unità monocarboniose nella sintesi dei nucleotidi purinici e dell'acido timidilico. Methotrexate interferisce pertanto con la replicazione cellulare, la sintesi e la riparazione del DNA. Esso si lega fortemente ma reversibilmente alla diidrofolico reduttasi, inibendo così la conversione enzimatica dell'acido folico a tetraidrofolico. Tale arresto enzimatico conduce ad una deplezione dei folati ridotti necessari per il trasferimento di unità monocarboniose in molte reazioni biochimiche interessanti la biosintesi di acido timidilico (nucleotide specifico per il DNA) e di acido inosinico precursore delle purine necessarie alla sintesi sia di DNA che di RNA. Il medicinale sembra inoltre determinare un aumento della deossadenosina trifosfato intracellulare che si ritiene inibisca la ribonucleoside-trifosfato reduttasi e la polinucleotide ligasi, un enzima coinvolto nella sintesi e nella riparazione del DNA. Il meccanismo di azione di Methotrexate è strettamente legato al ciclo cellulare, agendo soprattutto durante la sintesi del DNA nella fase S; infatti quei tessuti a rapida moltiplicazione cellulare con alta frazione di crescita (cellule in ciclo) sono i più sensibili agli effetti citotossici di Methotrexate.

I tessuti che proliferano attivamente, come le cellule neoplastiche, il midollo osseo, le cellule del feto, la mucosa orale e intestinale, gli spermatogoni e le cellule della vescica urinaria sono in generale più sensibili a questo effetto di Methotrexate. Con l'aumento della proliferazione cellulare, Methotrexate può compromettere la crescita delle cellule neoplastiche senza arrecare danni irreversibili ai tessuti normali.

Nella psoriasi la velocità di produzione delle cellule epiteliali cutanee risulta ampiamente superiore rispetto a quanto osservato nella cute normale. Tale differenza in termini di velocità di proliferazione è alla base dell'uso di Methotrexate per il controllo dei processi psorisiaci.

Il Methotrexate ad alte dosi, seguito dal rescue con il calcio folinato, è usato nell'ambito del trattamento di pazienti con osteosarcoma non metastatizzato. Il rationale iniziale per la terapia ad alti dosaggi con Methotrexate, si basava sul "rescue" selettivo, da parte del calcio folinato, dei

tessuti normali. Evidenze più recenti suggeriscono che alte dosi di Methotrexate possono anche superare la resistenza al Methotrexate causata da meccanismi di trasporto attivi danneggiati, diminuita affinità della diidrofolato reduttasi per il Methotrexate, aumentati livelli di diidrofolato reduttasi a causa dell'amplificazione genica, o diminuita poliglutamazione del Methotrexate. L'attuale meccanismo di azione è sconosciuto.

Basse dosi di Methotrexate ( $< 1 \text{ mg/m}^2$ ) sono in grado di arrestare i mieloblasti leucemici in fase S per circa 20 ore mentre non sono attive sulle cellule in fase  $G_1$ ,  $G_2$  o M. Dosi maggiori di Methotrexate ( $> 30 \text{ mg/m}^2$ ) arrestano i mieloblasti in fase S per più di 48 ore e rallentano il passaggio delle cellule dalla fase  $G_2$  alla fase S.

Il Methotrexate inibisce anche la sintesi proteica in quanto i folati ridotti fungono da cofattori per la interconversione degli aminoacidi glicina in serina e omocisteina in metionina. Questo può essere il meccanismo atto a spiegare l'azione del Methotrexate

ad alte dosi nell'arrestare le cellule in fase  $G_1$ . La folicoreduttasi costituisce un bersaglio secondario quando la concentrazione del Methotrexate endocellulare è elevata; in queste particolari condizioni divengono infatti bersaglio primario la timidilatosintetasi e la neosintesi purinica ed è questa lesione chimica responsabile della citolisi immediata.

La folicoreduttasi rappresenta infatti per il Methotrexate un "recettore ad alta affinità" mentre gli enzimi coinvolti nella biosintesi purinica e la timidilatosintetasi si comportano come "recettori a bassa affinità".

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione di alte dosi di Methotrexate da 50 a 200 mg/kg, si raggiungono, nel corso dell'infusione di 6 ore, picchi plasmatici medi variabili tra 0,14 mM e 1 mM, secondo un andamento dose-dipendente. La consecutiva clearance plasmatica, sovrapponibile a quella riscontrata con l'uso dei dosaggi convenzionali ha un andamento trifasico con una emivita nella prima fase di circa 45', corrispondente alla fase di distribuzione; l'emivita della seconda fase è variabile tra 2 e 3 ore e corrisponde alla clearance renale; l'emivita della fase finale è di 8-12 ore; il prolungamento di tale fase rappresenta un effetto combinato del rilascio dai compartimenti cellulari, dal circolo enteroepatico e del riassorbimento dai tubuli renali. Dopo somministrazione per via intratecale, intramuscolare o intraperitoneale, il picco ematico si ha in 15-30'. Quando il farmaco viene somministrato per via intratecale, esso lascia il liquido cerebro-spinale piuttosto lentamente e i livelli plasmatici vengono mantenuti 2 o 3 volte più a lungo di quanto avviene dopo somministrazione per e.v.. Pertanto la somministrazione intratecale può determinare una maggiore tossicità rispetto alla somministrazione parenterale.

### Assorbimento

L'assorbimento rapido e completo si ottiene a seguito di somministrazione intramuscolare e i livelli sierici di picco sono raggiunti entro 0,25-2 ore. L'assorbimento orale sembra dipendere dalla dose. I livelli sierici di picco sono raggiunti nell'arco di una-due ore.

A dosi di  $30 \text{ mg/m}^2$  o inferiori, il Methotrexate è generalmente ben assorbito con una biodisponibilità media di circa il 60%. L'assorbimento di dosi superiori a  $80 \text{ mg/m}^2$  è significativamente minore, probabilmente per un effetto saturazione. In soggetti sottoposti a trattamento orale si è tuttavia osservata variabilità nell'assorbimento di Methotrexate. I livelli sierici di picco raggiungibili a seguito di somministrazione orale sono leggermente inferiori rispetto a quelli osservati successivamente a iniezione intramuscolare.

### Legame con proteine plasmatiche:

Dal 50% al 70% del Methotrexate somministrato si lega in maniera reversibile alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Nei liquidi interstiziali invece il legame alle proteine è basso, variando dallo 0 al 17%. Le alterazioni del quadro siero-proteico incidono sulla quantità di Methotrexate (extra-cellulare) libero e di conseguenza sulla penetrazione intra-cellulare oltre che sulla clearance renale. Molti farmaci quali i salicilati, i sulfamidici, il PABA, il fenilbutazone, ecc., competono per questo legame.

### Distribuzione

Volumi di distribuzione apparente, diffusione tissutale:encefalica

Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione iniziale è di circa 0,18 l/kg (18% del peso corporeo) e il volume di distribuzione allo steady-state è di circa 0,4-0,8 l/kg (dal 40% all'80% del peso corporeo). Methotrexate compete con i folati ridotti per il trasporto attivo attraverso le membrane cellulari mediante un unico processo di trasporto attivo mediato da carrier. A concentrazioni sieriche superiori a 100 micromolare, la diffusione passiva diventa una delle vie preferenziali attraverso cui è possibile raggiungere concentrazioni intracellulari efficaci. Nel siero Methotrexate è legato alle proteine in modo reversibile per circa il 50%.

Methotrexate è ampiamente distribuito nei tessuti dell'organismo, con le più alte concentrazioni in reni, cistifellea, milza, fegato e cute. A dosi terapeutiche, quando somministrato per via orale, Methotrexate non attraversa la barriera emato-encefalica. Tramite somministrazione intratecale è possibile ottenere concentrazioni elevate del medicinale nel liquido cefalorachidiano.

Nella saliva e nel latte materno sono state individuate quantità del farmaco. Methotrexate attraversa la barriera placentare.

Il Methotrexate viene concentrato a livello epatico con un rapporto fegato/plasma pari a 4, dopo 3 ore, e pari a 8 dopo 24 ore dalla somministrazione e.v. di 80 mg/m<sup>2</sup>. Il farmaco viene concentrato nella cistifellea fino a > 1000 volte il livello plasmatico, secreto con la bile, e infine riassorbito, in parte, dalla mucosa intestinale. La diffusione del Methotrexate negli spazi subaracnoidei, nella cavità pleurica e peritoneale avviene lentamente e con caratteristiche simili al trasporto passivo. Se questi "terzi spazi" sono patologicamente dilatati, come per esempio in caso di versamento ascitico o pleurico, essi possono fungere da riserva e prolungare la persistenza del Methotrexate nel compartimento plasmatico. I rapporti di concentrazione del Methotrexate nel plasma rispetto a: latte, lacrime, liquor e saliva sono rispettivamente di 20/1, 33/1, 300/1. I tessuti dove il Methotrexate si localizza preferenzialmente sono: il tubulo prossimale del nefrone, l'epitelio intestinale e gli epatociti. Il meccanismo di penetrazione del Methotrexate nelle cellule normali e in quelle neoplastiche è di tipo attivo, mediato da carrier di membrana e quindi con dispendio di energia. Il Methotrexate compete con i folati ridotti per il trasporto attivo attraverso la membrana cellulare per mezzo di un processo mediato da un singolo trasportatore attivo. A concentrazioni sieriche maggiori di 100 micromolare, la diffusione passiva diventa la via principale attraverso cui possono essere raggiunte concentrazioni intracellulari efficaci. La captazione del farmaco da parte dei mieloblasti nei soggetti sani e nei leucemici avviene con una certa lentezza e richiede da 1 a 4 ore prima che si stabilisca un equilibrio. Nei tessuti tumorali si raggiungono concentrazioni di Methotrexate più alte che nei tessuti sani.

#### Cinetica di passaggio della barriera ematoencefalica:

La barriera ematoencefalica ostacola l'ingresso nel SNC del Methotrexate somministrato per via sistemica. Il Methotrexate, a dosaggio terapeutico, non penetra la barriera emato-encefalica quando è somministrato oralmente o per via parenterale. Alte concentrazioni di Methotrexate nel liquor cerebrospinale possono essere ottenute attraverso la somministrazione per via intratecale. Il rapporto tra le concentrazioni nel liquor e quelle nel plasma è di 0,02 - 0,05. Ad alte dosi, 50 mg/kg di Methotrexate, la concentrazione nel liquor raggiunge  $7 \times 10^{-6}$  M/l (dopo 6 ore di infusione), mentre per dosi pari a 100 mg/kg essa è di  $3 \times 10^{-6}$  M/l. Dopo somministrazione di Methotrexate per via intratecale, il farmaco lascia lentamente tale compartimento per passare in circolo secondo una cinetica bimodale: le due emivite  $\alpha$  e  $\beta$  sono rispettivamente di 1,7 e 6,6 ore. La seconda emivita  $\beta$ , si prolunga a 7,3 ore quando si somministra contemporaneamente acetazolamide, a 7,7 ore quando si somministra probenecid (2.500 mg) o a 7,9 ore in presenza di ipertensione endocranica.

#### Eliminazione:

Il Methotrexate viene eliminato con le urine, le feci e la bile; la clearance del Methotrexate dal plasma è di circa 110 mg/min/m<sup>2</sup>, di cui più del 90% è dovuta all'emuntorio renale (quando la funzionalità renale è integra). Circa il 43% della dose somministrata compare nelle urine nella prima ora. Quasi la metà di una dose somministrata e.v. viene escreta immodificata con le urine entro 6 ore dalla somministrazione; tale percentuale sale al 90% entro le 24 ore e al 95% entro le 30 ore. L'eliminazione renale del farmaco oltre che per filtrazione glomerulare avviene soprattutto per secrezione tubulare attiva. Meno del 2% di una dose somministrata per e.v. viene escreta con le feci. Una clearance ritardata del farmaco può verificarsi in presenza di "riserve da terzi spazi" come per esempio in caso di cospicui versamenti pleurici o peritoneali.

L'escrezione renale è la principale via di eliminazione ed è dipendente dal dosaggio e dalla via di somministrazione. Con la somministrazione per via e.v., l'80-90% della dose somministrata è escreta imm modificata nelle urine entro 24 ore. Esiste una limitata escrezione biliare che ammonta a circa il 10 % o meno della dose somministrata. E' stato ipotizzato un circolo enteroepatico del Methotrexate.

L'escrezione renale ha luogo attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare attiva. Nei pazienti affetti da psoriasi, a dosi comprese tra 7,5 e 30 mg, è stata osservata eliminazione non lineare dovuta a saturazione del riassorbimento dai tubuli renali. Una funzione renale danneggiata, così come un uso contemporaneo di farmaci quali acidi organici deboli che pure vanno incontro a secrezione tubulare, possono aumentare marcatamente i livelli sierici di Methotrexate. E' stata riferita un'eccellente correlazione tra la clearance di Methotrexate e la clearance della creatinina endogena. I tassi di clearance di Methotrexate variano ampiamente e generalmente diminuiscono ad alte dosi. La clearance totale media di Methotrexate è 12 l/h, ma i tassi di clearance variano ampiamente e in genere diminuiscono a dosi più elevate. Una ritardata clearance del farmaco è stata identificata come uno dei maggiori fattori responsabili della tossicità di Methotrexate. E' stato ipotizzato che la tossicità di Methotrexate per i tessuti normali dipende più dalla durata dell'esposizione al farmaco piuttosto che dai livelli massimi raggiunti. Quando un paziente mostra una ritardata eliminazione del farmaco dovuta ad una funzione renale compromessa, una diffusione nel terzo spazio, o ad altre cause, le concentrazioni sieriche di Methotrexate possono rimanere elevate per prolungati periodi di tempo.

La potenziale tossicità di regimi ad alto dosaggio o di una ritardata escrezione viene ridotta dalla somministrazione di calcio folinato durante la fase finale dell'eliminazione del Methotrexate dal plasma.

#### Metabolismo:

Dopo assorbimento, il Methotrexate viene convertito dal metabolismo intracellulare ed epatico in forme poliglutamate che possono essere poi riconvertite in Methotrexate da idrolasi. Questi poliglutammati agiscono come inibitori della diidrofolato reductasi e della timidilato sintetasi. Piccole quantità di Methotrexate poligluttammato possono rimanere nei tessuti per un periodo prolungato. La ritenzione e la prolungata azione farmacologica di questi metaboliti attivi variano per i differenti tipi di cellule, tessuti e tumori. Alle dosi comunemente prescritte si può verificare una piccola quantità di conversione in 7-idrossimetotressato. L'accumulo di questo metabolita può diventare significativo alle alte dosi usate per il sarcoma osteogenico. La solubilità in acqua del 7-idrossimetotressato è di 3 – 5 volte più bassa del Methotrexate.

Circa il 6% di una dose somministrata e.v. e il 35% di una dose somministrata per os vengono metabolizzate a 7-idrossi-metotressato nel circolo enteroepatico, per l'azione di una aldeide ossidasi, e ad acido 2,4 diamino-N<sup>10</sup>- metilpteroico (DAMPA) per l'azione della flora batterica intestinale. Tali metaboliti sono stati isolati e identificati nel plasma e nelle urine dei pazienti, mentre derivati poliglutammati del Methotrexate sono stati rinvenuti nel fegato. Il 7-idrossi-metotressato sarebbe responsabile della nefrotossicità del farmaco impiegato ad alte dosi a causa della sua scarsa idrosolubilità.

Emivita: l'emivita terminale riportata per il Methotrexate è approssimativamente di 3- 10 ore per pazienti che ricevono un trattamento per l'artrite reumatoide o terapia antineoplastica a bassi dosaggi (meno di 30 mg/m<sup>2</sup>). Per pazienti che ricevono alte dosi di Methotrexate, l'emivita terminale è di 8 – 15 ore.

#### **Effetti del cibo**

La biodisponibilità di Methotrexate somministrato oralmente non viene ridotta dal cibo e Methotrexate può essere somministrato indipendentemente dai pasti. Non può essere esclusa la variabilità interindividuale.

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

La DL<sub>50</sub> nel topo è risultata pari a 94 mg/kg per somministrazione intraperitoneale (ip) . Nel ratto la DL<sub>50</sub> è risultata variabile tra 6 e 25 mg/kg per somministrazione i.p. Nel ratto la DL<sub>50</sub> è risultata invece pari a 180 mg/kg quando somministrato per os.

Nel topo la tolleranza a metotressato è aumentata con l'età, mentre nel cane la dose endovenosa di 50 mg/kg si è rivelata letale. I bersagli principali dopo una dose singola sono stati il sistema emolinfopoietico e il tratto gastrointestinale (GI).

Nel topo e nel ratto sono stati studiati gli effetti tossici dopo somministrazione ripetuta di metotressato. In tali specie animali i bersagli principali di metotressato sono stati sistema emolinfopoietico, tratto GI, polmoni, fegato, reni, testicoli e cute. Nel topo la tolleranza a dosi croniche di metotressato è aumentata con l'età.

Il potenziale carcinogeno di metotressato è stato valutato in alcuni studi sull'animale, con esiti inconcludenti. Benché le evidenze indichino che metotressato arreca un danno cromosomico alle cellule somatiche animali e alle cellule del midollo osseo umano, la significatività clinica resta incerta.

Quando il Methotrexate viene somministrato a ratti dal 14° al 18° giorno di gravidanza, può indurre: perdita di peso della madre, riassorbimento, aborto o ipotrofia del feto. Il farmaco può indurre l'interruzione della gravidanza in diverse specie animali quali: topi, ratti, conigli. Anoressia, diarrea acquosa e perdite ematiche vaginali sono state talvolta osservate in animali che ricevevano il farmaco a dosi ripetute superiori a 0,5 mg/kg, mentre con dosi singole di 1,6 mg/kg non sono stati riscontrati tali effetti. Il Methotrexate, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti:**

**METHOTREXATE 50 mg polvere per soluzione iniettabile:**

**Sodio cloruro, Sodio idrossido.**

**Non contiene conservanti.**

**METHOTREXATE 500 mg polvere per soluzione iniettabile:**

Sodio idrossido.

**Non contiene conservanti.**

**METHOTREXATE 1 g polvere per soluzione iniettabile:**

Sodio idrossido.

**Non contiene conservanti.**

**METHOTREXATE 50 mg/2ml soluzione iniettabile:**

Sodio idrossido, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

**METHOTREXATE 500 mg/20 ml soluzione iniettabile:**

Sodio idrossido, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

**METHOTREXATE 1g/10ml soluzione iniettabile:**

Sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

**METHOTREXATE 5g/50 ml soluzione iniettabile:**

Sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

**Non contiene conservanti.**

### **6.2 Incompatibilità**

Methotrexate è compatibile con: destrosio in Ringer lattato, destrosio in Ringer, destrosio in cloruro di sodio, destrosio in acqua, Ringer lattato, cloruro di sodio.

Il Methotrexate non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa infusione.

### **6.3 Periodo di Validità**

Polvere per soluzione iniettabile: 3 anni.

Soluzione iniettabile: 2 anni.

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

Methotrexate polvere per soluzione iniettabile: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione; l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Methotrexate soluzione iniettabile: conservare a temperatura compresa tra 15°C-22°C. Proteggere il medicinale dalla luce.

Il prodotto non può essere riutilizzato dopo il primo prelievo; l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Methotrexate polvere per soluzione iniettabile:

Flacone di vetro tipo I o III - Tappo di gomma per liofilizzato con sigillo di alluminio.

- flacone da 50 mg

- flacone da 500 mg

- flacone da 1 g

Methotrexate soluzione iniettabile :

Flacone di vetro tipo I

Tappo di gomma con sigillo di alluminio.

- flacone da 50 mg/ 2 ml

- flacone da 500 mg/ 20 ml

- flacone da 1 g/ 10 ml

- flacone da 5 g/ 50 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzare ogni flacone una sola volta.

Se si forma un precipitato, la soluzione deve essere scartata.

Non somministrare Methotrexate con altri farmaci nella stessa infusione.

Le persone che hanno contatti con i farmaci oncologici o lavorano in zone dove questi farmaci sono utilizzati, possono essere esposte a questi agenti sia per contatto aereo o tramite diretto contatto con oggetti contaminati. Gli effetti potenziali sulla salute possono essere ridotti rispettando le procedure istituzionali, le linee guida pubblicate e le regolamentazioni locali inerenti la preparazione, la somministrazione, il trasporto e lo smaltimento di farmaci pericolosi. Non esiste accordo generale che tutte le procedure raccomandate nelle linee guida siano necessarie e appropriate.

Methotrexate polvere per soluzione iniettabile:

Il Methotrexate 500 mg e Methotrexate 1 g polvere per soluzione iniettabile devono essere ricostituiti immediatamente prima dell'uso, rispettivamente, con 10 ml e 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica o soluzione di destrosio al 5%, non contenenti conservanti. Per ottenere una soluzione con concentrazione pari a 50 mg/ml, ricostituire il flacone contenente 1 g di metotressato con 19,4 ml di liquido.

Methotrexate 50 mg polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito immediatamente prima dell'uso con acqua per iniezioni impiegando 20 ml di acqua.

Quando vengono somministrate alte dosi di Methotrexate per infusione endovenosa, diluire la dose totale in soluzione di destrosio al 5%.

Per la somministrazione intratecale, ricostituire ad una concentrazione pari a 1 mg/ml utilizzando una idonea soluzione sterile, priva di conservanti, come p.es. soluzione fisiologica.

Methotrexate soluzione iniettabile

Se necessario, la soluzione può essere ulteriormente diluita, immediatamente prima dell'uso, con soluzione fisiologica o soluzione di destrosio al 5%, non contenenti conservanti.

## 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

**8. Numeri delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Methotrexate 50 mg polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888041  
Methotrexate 500 mg polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888054  
Methotrexate 1 g polvere per soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888104  
Methotrexate 50 mg/ 2 ml soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888080  
Methotrexate 500 mg/ 20 ml soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888092  
Methotrexate 1 g/ 10 ml soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888066  
Methotrexate 5 g/ 50 ml soluzione iniettabile - A.I.C. N. 019888078

**9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione:**

Methotrexate 50 mg polvere per soluzione iniettabile - Data della prima autorizzazione: Settembre 1963/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010  
Methotrexate 500 mg polvere per soluz. iniettabile: Data della prima autorizzazione: Settembre 1984/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010  
Methotrexate 1 g polvere per soluzione iniettabile: Data della prima autorizzazione: Aprile 2000/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010  
Methotrexate 50 mg/ 2 ml soluzione iniettabile: Data della prima autorizzazione: Aprile 2000/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010  
Methotrexate 500 mg/ 20 ml soluzione iniettabile: Data della prima autorizzazione: Aprile 2000/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010  
Methotrexate 1 g/ 10 ml soluzione iniettabile: Data della prima autorizzazione: Aprile 2000/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010  
Methotrexate 5 g/ 50 ml soluzione iniettabile: Data della prima autorizzazione: Aprile 2000/ Data del rinnovo più recente Giugno 2010

**10. Data di revisione del testo:**

Determinazione AIFA del