Nordimet® Pen

Nordic Pharma GmbH

Composizione

Principi attivi

Metotrexato come metotrexato disodico.

Sostanze ausiliarie

Sodio cloruro, sodio idrossido (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

Contenuto di sodio: max. 8 mg/ml.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione iniettabile in penna preriempita per uso s.c.:

Concentrazione di metotrexato 25 mg/ml

Ogni penna preriempita da 0.3 ml contiene 7.5 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 0.4 ml contiene 10 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 0.5 ml contiene 12.5 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 0.6 ml contiene 15 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 0.7 ml contiene 17.5 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 0.8 ml contiene 20 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 0.9 ml contiene 22.5 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Ogni penna preriempita da 1.0 ml contiene 25 mg di metotrexato (come metotrexato disodico)

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Nordimet è utilizzato in caso di

-artrite reumatoide in fase attiva in pazienti adulti;

-forme poliartritiche di artrite idiopatica giovanile (AIG) grave in fase attiva, quando la risposta agli antinfiammatori non steroidei (FANS) risulta inadeguata;

-psoriasi volgare grave, refrattaria alla terapia, invalidante che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, psoraleni e ultravioletti A (PUVA) e retinoidi e psoriasica artropatica grave, in pazienti adulti;

-induzione della remissione nella malattia di Crohn moderata, steroido-dipendente, nei pazienti adulti, in combinazione con corticosteroidi e per il mantenimento della remissione, come monoterapia, nei pazienti che hanno risposto al metotrexato.

Posologia/Impiego

Avvertenza importante sulla posologia del metotrexato

Nel trattamento di malattie reumatiche, di malattie della pelle o della malattia di Crohn, il metotrexato deve essere usato *una sola volta a settimana*. Un dosaggio non corretto di metotrexato può causare effetti collaterali gravi, persino con esito fatale. La preghiamo di leggere questa sezione dell'informazione professionale con particolare attenzione.

Nordimet deve essere prescritto esclusivamente da medici che conoscono bene le diverse proprietà e il meccanismo d'azione del medicamento. Nordimet deve essere iniettato una volta a settimana.

Ai pazienti deve essere spiegato chiaramente che Nordimet deve essere somministrato o assunto *una sola volta a settimana*.

Il medico prescrivente deve prendere nota del giorno della settimana in cui viene ritirata la prescrizione.

I pazienti vanno istruiti e addestrati sulla corretta tecnica di auto-iniezione del metotrexato. La prima iniezione di Nordimet deve essere effettuata sotto il diretto controllo del medico.

Posologia nei pazienti adulti con artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è di 7.5 mg di metotrexato da somministrarsi per via sottocutanea *una volta a settimana*. La dose iniziale può essere aumentata a seconda dell'attività individuale della malattia e in base alla tollerabilità del paziente. In generale, la dose settimanale non deve essere superare i 25 mg. Dosi superiori a 20 mg a settimana possono essere associate ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare. La risposta alla terapia è attesa dopo circa 4–8 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere gradualmente ridotta fino alla dose di mantenimento più bassa possibile ancora efficace.

Posologia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni con forme poliartritiche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10–15 mg/m^2 di area di superficie corporea a settimana. Nei casi refrattari alla terapia, la dose settimanale può essere aumentata a 20 mg/m^2 di area di superficie corporea. In caso di aumento della dose è indicato un monitoraggio più frequente.

La somministrazione per via parenterale è limitata alle iniezioni sottocutanee.

I pazienti con AIG devono sempre essere indirizzati ad un centro reumatologico specializzato nel trattamento di bambini/adolescenti.

L'uso nei bambini di età inferiore a 3 anni non è raccomandato poiché non sono disponibili dati sufficienti sull'efficacia e la sicurezza in questa popolazione (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Posologia nei pazienti con psoriasi volgare e artrite psoriasica

Si raccomanda di somministrare una dose di prova da 5–10 mg per via parenterale una settimana prima dell'inizio della terapia al fine di evidenziare eventuali effetti collaterali idiosincratici. La dose iniziale raccomandata è di 7.5 mg di metotrexato, da somministrarsi per via sottocutanea una volta a settimana. La dose deve essere gradualmente aumentata, ma in generale non deve essere superata la dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Dosi superiori a 20 mg a settimana possono essere associate ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare. La risposta al trattamento è attesa dopo circa 2–6 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere gradualmente ridotta fino alla dose di mantenimento più bassa possibile ancora efficace.

Se necessario, la dose può essere aumentata, ma in generale non deve essere superare la dose settimanale raccomandata di 25 mg. In casi eccezionali, una dose più alta può essere clinicamente giustificata, ma non deve essere superata la dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato, poiché la tossicità aumenta considerevolmente.

Posologia nei pazienti adulti con malattia di Crohn

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg una volta alla settimana per via sottocutanea.

Non appena i pazienti hanno risposto adeguatamente alla terapia combinata, i corticosteroidi devono essere ridotti gradualmente.

Se il paziente è entrato in remissione, una dose di mantenimento di 15 mg somministrata una volta alla settimana per via sottocutanea, come monoterapia, è raccomandata.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Nei pazienti con significativa patologia epatica pregressa o in corso, in particolare se riconducibile all'abuso di alcool, il metotrexato non deve essere somministrato o deve essere somministrato con la massima cautela. Il metotrexato è controindicato in caso di valori della bilirubina > 5 mg/dl (85.5 µmol/l) (cfr. «Controindicazioni»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Il metotrexato deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità renale ridotta. La dose deve essere adeguata come segue:

Tabella 1: Aggiustamento della dose di metotrexato per dosi < 100 mg/m^2 in pazienti con funzionalità renale compromessa (metotrexato a basso dosaggio).

Clearance della creatinina (ml/min)	% della dose da somministrare
≥60	100 %
30–59	50 %
< 30	Il metotrexato non deve essere utilizzato

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani deve essere presa in considerazione una riduzione della dose a causa della diminuzione della funzionalità epatica e renale e alla minore disponibilità di riserve di folati dovute all'età.

Uso in pazienti con sequestro nel terzo spazio (versamento pleurico, ascite)

Poiché nei pazienti con sequestro nel terzo spazio l'emivita del metotrexato può essere fino a 4 volte più lunga del solito, può rendersi necessaria una riduzione della dose o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione del metotrexato (cfr. «Farmacocinetica» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Durata della terapia e modo di somministrazione

Questo medicamento è esclusivamente monouso.

Nordimet Pen deve essere somministrato per via sottocutanea (cfr. «Indicazioni per la manipolazione»).

La durata complessiva della terapia è stabilita dal medico.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso.

Utilizzare solamente soluzioni limpide e sostanzialmente prive di particelle in sospensione.

Evitare qualsiasi contatto di metotrexato con la pelle e con le mucose. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua (cfr. «Indicazioni per la manipolazione»)!

Il trattamento di artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, psoriasi volgare grave, artrite psoriasica e della malattia di Crohn con metotrexato è un trattamento a lungo termine.

Artrite reumatoide

Nei pazienti con artrite reumatoide, la risposta alla terapia è attesa dopo 4–8 settimane. I sintomi possono ripresentarsi dopo l'interruzione del trattamento.

Gravi forme di psoriasi volgare e artrite psoriasica

In generale, la risposta al trattamento è attesa dopo 2–6 settimane. A seconda della gravità dei sintomi e dei valori di laboratorio, la terapia deve essere proseguita o interrotta.

Malattia di Crohn

Nei pazienti con malattia di Crohn, la risposta al trattamento è attesa dopo 8–12 settimane.

Avvertenza:

Quando si passa dall'assunzione orale all'uso sottocutaneo può essere necessaria una riduzione della dose in ragione della diversa biodisponibilità del metotrexato dopo somministrazione orale.

Può essere presa in considerazione un'integrazione con acido folico o folinico, in conformità alle attuali linee guida terapeutiche.

Controindicazioni

Nordimet è controindicato in caso di:

-ipersensibilità al metotrexato o a uno degli altri ingredienti;

-insufficienza epatica, con bilirubina sierica > 5 mg/dl (85.5 µmol/l) (cfr. «Posologia/impiego»);

-abuso di alcool;

-insufficienza renale (clearance della creatinina < 20 ml/min o creatinina sierica superiore a 2 mg/dl [cfr. «Posologia/impiego» e «Avvertenze e misure precauzionali»]);

-discrasie ematiche preesistenti, quale ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o significativa anemia;

-immunodeficienza;

-gravi infezioni acute o croniche, quali tubercolosi e HIV;

-stomatite, ulcere del cavo orale e ulcera gastrointestinale nota in fase attiva;

-gravidanza, allattamento (cfr. «Gravidanza, allattamento»);

-concomitante vaccinazione con vaccini vivi;

-somministrazione di metotrexato dopo anestesia gassosa.

Avvertenze e misure precauzionali

Ai pazienti deve essere spiegato chiaramente che la terapia deve essere somministrata *una volta a settimana* e non tutti i giorni. L'uso non corretto di metotrexato può causare gravi effetti collaterali, persino con esito fatale. Il personale medico e i pazienti devono essere informati al riguardo.

I pazienti devono essere adeguatamente monitorati durante la terapia in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di effetti tossici o di effetti collaterali. Pertanto, il metotrexato deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza nell'uso della terapia con antimetaboliti.

Data la possibilità di reazioni tossiche gravi o potenzialmente fatali, i pazienti devono essere accuratamente informati dei rischi (inclusi segni e sintomi precoci di tossicità) e delle misure di sicurezza raccomandate. I pazienti devono essere informati dell'assoluta importanza di consultare immediatamente il medico se dovessero manifestarsi sintomi di intossicazione e della necessità di un successivo monitoraggio dei sintomi di intossicazione (incluse regolari analisi di laboratorio).

Le dosi superiori a 20 mg/settimana possono essere associate ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare.

Evitare il contatto del metotrexato con la pelle e con le mucose. In caso di contaminazione, le zone interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua.

Fertilità e riproduzione

Fertilità

Nell'uomo, è stato riportato che il metotrexato è causa di oligospermia, disturbi mestruali e amenorrea, sia durante la terapia sia per un breve periodo dopo la sua interruzione e che può compromettere la fertilità, influendo, durante il periodo di somministrazione, sulla spermatogenesi e sull'ovogenesi; questi effetti sembrano essere reversibili dopo l'interruzione della terapia.

Teratogenicità – Rischio per la riproduzione

Nell'uomo, il metotrexato può causare embriotossicità, aborti e malformazioni fetali. Pertanto, è necessario che si discuta con i pazienti in età fertile dei possibili effetti sulla riproduzione, degli aborti spontanei e delle malformazioni congenite (cfr. «Gravidanza, allattamento»). Prima di usare Nordimet deve essere accertata l'assenza di una gravidanza. Durante la terapia e almeno per i sei mesi successivi, le donne in età fertile trattate devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

Per informazioni sulla contraccezione maschile, cfr. «Gravidanza, allattamento».

Controlli e misure di sicurezza raccomandati

Prima dell'inizio o alla ripresa della terapia con metotrexato, dopo un periodo di recupero

Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e piastrine, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e prove della funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere tubercolosi ed epatite.

Durante la terapia (ogni settimana nelle prime due settimane, ogni due settimane nel mese successivo, in base alla conta dei leucociti e alla stabilità del paziente almeno una volta al mese nei successivi sei mesi e ogni tre mesi successivamente):

Una maggiore frequenza degli esami di controllo deve essere valutata anche in caso di aumento della dose. In particolare i pazienti anziani devono essere esaminati a intervalli ravvicinati per l'individuazione dei segni precoci di tossicità.

1.Ispezione della cavità orale e della gola per identificare eventuali alterazioni mucosali.

2.Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e piastrine.

Una soppressione ematopoietica indotta dal metotrexato può manifestarsi in modo improvviso e a dosaggi apparentemente sicuri. In presenza di qualsiasi diminuzione significativa della concentrazione di leucociti o piastrine, è necessario interrompere immediatamente il medicamento e instaurare una adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere istruiti a riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi associabili alla presenza di un'infezione. I pazienti sottoposti a concomitante terapia ematotossica (ad es., con leflunomide) devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio della conta ematica e delle piastrine. In caso di terapia prolungata con metotrexato, devono anche essere eseguite biopsie del midollo osseo.

3.Prove della funzionalità epatica:

Prestare particolare attenzione alla possibile comparsa di tossicità epatica. In caso di anomalie persistenti o significative ai test di funzionalità epatica, ai test di altri marcatori non invasivi di fibrosi epatica o alle biopsie epatiche, il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto.

Nel 13–20 % dei pazienti, si è osservato un aumento transitorio delle transaminasi fino a due o tre volte il limite superiore della norma. Anomalie persistenti degli enzimi epatici e/o una riduzione dell'albumina sierica possono indicare una grave epatotossicità.

La diagnostica enzimatica non è in grado di prevedere in maniera affidabile lo sviluppo di un'epatotossicità morfologicamente rilevabile, cioè anche se i valori delle transaminasi sono normali, può essere presente una fibrosi epatica o, in casi più rari una cirrosi epatica, rilevabile solo istologicamente.

Per monitorare le condizioni del fegato si devono prendere in considerazione opzioni diagnostiche non invasive, a seconda delle linee guida cliniche locali e della disponibilità delle procedure. In alcuni casi, si deve prendere in considerazione la biopsia epatica per diagnosticare una malattia del fegato. Si deve tener conto delle comorbilità del paziente, della sua storia clinica e dei rischi associati alla biopsia. I fattori di rischio di epatotossicità comprendono l'eccessivo consumo di alcool in passato, enzimi epatici persistentemente elevati, una storia di malattia epatica, una malattia epatica ereditaria in famiglia, il diabete mellito, l'obesità e una precedente esposizione a medicamenti o composti chimici epatotossici e un precedente trattamento prolungato con metotrexato.

In caso di aumento persistente degli enzimi epatici, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

A causa dell'effetto potenzialmente tossico sul fegato, durante il trattamento con metotrexato non devono essere somministrati altri medicamenti epatotossici, a meno che non sia chiaramente necessario, e il consumo di alcolici deve essere evitato o fortemente ridotto (cfr. «Interazioni»). Nei pazienti che utilizzano contemporaneamente altri medicamenti epatotossici (ad es. leflunomide), gli enzimi epatici devono essere monitorati ancora più frequentemente.

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, è richiesta in generale una particolare cautela, perché in alcuni casi, durante il trattamento con metotrexato, si è sviluppata una cirrosi epatica anche senza aumento dei valori delle transaminasi.

4.È necessario monitorare la funzionalità renale attraverso prove della funzionalità renale e analisi delle urine.

In caso di aumento dei livelli di creatinina sierica, la dose deve essere ridotta. Se i valori della creatinina sierica superano i 2 mg/dl, il trattamento con metotrexato non deve essere effettuato.

Poiché il metotrexato è eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di insufficienza renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni che può causare gravi effetti collaterali.

Nei pazienti in cui potrebbe essere presente una compromissione della funzionalità renale (ad es. nei pazienti anziani) è indicato un monitoraggio più frequente. Ciò vale in particolare in caso di somministrazione concomitante di medicamenti che influiscono sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare danni renali (ad es. gli antinfiammatori non steroidei) o indurre potenzialmente alterazioni ematopoietiche. In presenza di fattori di rischio come una funzionalità renale ridotta, la somministrazione concomitante di antinfiammatori non steroidei non è raccomandata. Anche la disidratazione può aumentare la tossicità del metotrexato.

5.Sistema respiratorio:

Interrogare i pazienti su eventuali disturbi della funzionalità polmonare e, se necessario, sottoporli a test della funzionalità polmonare.

Può manifestarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica, e sono stati riportati casi di morte. Dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva), dolore toracico e febbre costituiscono la sintomatologia tipica della patologia, per la quale i pazienti devono essere controllati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono essere informati del rischio di polmonite ed esortati a contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea.

Con l'uso di metotrexato in indicazioni polmonari e indicazioni analoghe è stata inoltre riportata emorragia alveolare. Questo evento può essere associato anche a vasculite e ad altre comorbilità. Se sussiste il sospetto di un'emorragia alveolare, occorre considerare un'indagine immediata per confermare la diagnosi.

Nei pazienti con sintomi polmonari, il metotrexato deve essere interrotto e devono essere effettuate indagini accurate (inclusa la radiografia del torace) per escludere la presenza di infezioni e tumori. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal metotrexato, iniziare la terapia con corticosteroidi e interrompere definitivamente la somministrazione del metotrexato.

Le malattie polmonari indotte dal metotrexato non sono sempre risultate completamente reversibili.

La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione della terapia con metotrexato. Le malattie polmonari indotte dal metotrexato, come la polmonite, possono manifestarsi in modo acuto in qualsiasi momento durante la terapia, non sono risultate sempre completamente reversibili e sono state segnalate a tutti i dosaggi (anche a dosi basse da 7.5 mg/settimana).

Durante la terapia con metotrexato possono manifestarsi infezioni opportunistiche, come la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, che può avere esito fatale. Nei pazienti che presentano sintomi polmonari deve essere considerata la possibilità di una polmonite da *Pneumocystis jiroveci*.

Si raccomanda particolare cautela nei pazienti con funzionalità polmonare compromessa. Una maggiore attenzione è richiesta anche in presenza di infezioni croniche inattive, come Herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C), a causa di una possibile attivazione.

6.A causa dei suoi effetti sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere l'efficacia dei vaccini e alterare i risultati dei test immunologici.

Pertanto, non devono essere effettuate contemporaneamente vaccinazioni con vaccini vivi.

7.Nei pazienti che ricevono bassi dosaggi di metotrexato possono insorgere linfomi maligni; in tal caso, il metotrexato deve essere interrotto. Se il linfoma non regredisce spontaneamente, è necessario iniziare una terapia citotossica.

Nei pazienti con accumulo patologico di liquidi nelle cavità corporee («nel terzo spazio»), come asciti o versamenti pleurici, l'emivita plasmatica del metotrexato è prolungata.

I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.

Condizioni che causano disidratazione, come emesi, diarrea o stomatite, possono aumentare la tossicità del metotrexato a causa dell'aumentata concentrazione della sostanza. In questi casi, la terapia con metotrexato deve essere interrotta fino alla scomparsa dei sintomi.

È importante che l'eventuale aumento della concentrazione di metotrexato sia identificato entro 48 ore dopo la somministrazione; in caso contrario, infatti, la tossicità del metotrexato può risultare irreversibile.

Diarrea e stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia, che altrimenti può dar luogo ad enterite emorragica e morte per perforazione intestinale.

Se compaiono ematemesi, feci di colore nero o sangue nelle feci, la terapia deve essere interrotta.

I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti acido folico, acido folinico o suoi derivati possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

8.L'uso nei bambini di età inferiore a 3 anni non è raccomandato poiché non sono disponibili dati sufficienti sull'efficacia e la sicurezza in questa popolazione (cfr. «Posologia/impiego»).

Durante la terapia con metotrexato possono ripresentarsi dermatite da radioterapia e ustioni solari (reazione da «richiamo»). Le lesioni psoriasiche possono essere aggravate dalle radiazioni UV con somministrazione concomitante di metotrexato.

9.Anestesia gassosa

La somministrazione di metotrexato dopo anestesia gassosa è controindicata. L'uso di anestetici a base di ossido nitrico potenzia l'effetto del metotrexato sul metabolismo dei folati, il che può portare ad un aumento della tossicità, come una grave mielosoppressione non prevedibile (cfr. «Controindicazioni»). Una neurotossicità grave con esito fatale è stata osservata in particolare con l'uso di metotrexato dopo anestesia gassosa. Questo effetto può essere ridotto con la supplementazione di folati (cfr. «Posologia/impiego»).

Gravi effetti indesiderati si sono manifestati con la somministrazione di metotrexato 36 ore dopo l'effettuazione di un'anestesia. Effetti indesiderati gravi sono ancora possibili anche dopo questo intervallo di tempo.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti trattati con metotrexato, per lo più in associazione ad altri farmaci immunosoppressori. La PML può essere fatale e deve essere considerata nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con la comparsa o il peggioramento di sintomi neurologici.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Gli studi sugli animali hanno rivelato che la somministrazione di antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido salicilico, ha ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone di conseguenza gli effetti tossici. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante a pazienti affetti da artrite reumatoide, non è stato possibile dimostrare un aumento degli effetti collaterali. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali medicamenti può essere continuato durante la terapia con metotrexato a basso dosaggio, ma soltanto sotto rigoroso monitoraggio medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri medicamenti epatotossici aumentano la probabilità di effetti collaterali epatotossici indotti dal metotrexato.

I pazienti che durante la terapia con metotrexato assumono medicamenti potenzialmente epatotossici, come leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi, devono essere attentamente monitorati per un aumento dell'epatotossicità. Durante il trattamento con metotrexato deve essere evitato il consumo di alcool.

La somministrazione di altri medicamenti ematotossici come il metamizolo aumenta la probabilità di gravi effetti ematotossici indotti dal metotrexato.

Occorre tener conto delle interazioni farmacocinetiche tra metotrexato, anticonvulsivanti (riduzione dei livelli sierici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento del $t_{1/2}$ del 5-fluorouracile).

Salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico

spiazzano il metotrexato dal legame con l'albumina sierica, aumentandone la biodisponibilità (aumento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici deboli possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, anche in questo caso con conseguente aumento indiretto della dose.

Gli antibiotici come penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina possono, in singoli casi, ridurre la clearance renale del metotrexato, il che può aumentare la concentrazione sierica di metotrexato con possibile manifestazione concomitante di tossicità ematologica e gastrointestinale.

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

In caso di (precedente) terapia con medicamenti che possono avere effetti collaterali sul midollo osseo, come sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina, durante la terapia con metotrexato deve essere tenuto presente il rischio di marcati disturbi dell'emopoiesi.

La terapia concomitante con medicamenti che possono causare una carenza di folati, come sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, può causare un aumento della tossicità del metotrexato. È pertanto indicata una particolare cautela nei pazienti con carenza di acido folico già in atto.

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

La somministrazione concomitante di metotrexato con altri antireumatici, come composti dell'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfalazina, azatioprina, ciclosporina, non lascia generalmente prevedere un aumento della tossicità del metotrexato.

La combinazione di sulfasalazina e metotrexato può aumentare l'effetto del metotrexato, in quanto la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali, che però sono stati osservati soltanto in singoli pazienti di numerosi studi.

La somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica, come omeprazolo o pantoprazolo, può causare interazioni: la somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha indotto un ritardo nell'eliminazione renale del metotrexato. Per la somministrazione concomitante con pantoprazolo, in un caso è stata osservata un'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato, con comparsa di mialgia e brividi.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina. Pertanto, in caso di terapia concomitante con metotrexato occorre tenere sotto controllo i livelli sierici della teofillina.

Durante la terapia con metotrexato deve essere evitato il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande contenenti caffeina, tè nero), poiché l'effetto del trattamento può essere ridotto dalle possibili interazioni tra metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce, inoltre, un aumento dei livelli plasmatici delle mercaptopurine. Pertanto, l'uso concomitante di tali sostanze può rendere necessario un adeguamento del dosaggio.

Soprattutto in caso di interventi di chirurgia ortopedica, in cui il rischio di infezioni è molto elevato, si impone cautela nell'uso di combinazioni di metotrexato con medicamenti immunomodulanti.

Anestesia gassosa

La somministrazione di metotrexato dopo anestesia gassosa è controindicata. L'uso di anestetici a base di ossido nitrico potenzia l'effetto del metotrexato sul metabolismo dei folati, il che può portare ad un aumento della tossicità, come una grave mielosoppressione non prevedibile, stomatite e neurotossicità (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). Questo effetto può essere ridotto con la supplementazione di folati (cfr. «Posologia/impiego»).

La colestiramina può aumentare l'eliminazione non renale del metotrexato, alterando la circolazione enteroepatica.

In caso di combinazione con altri citostatici si deve inoltre considerare un ritardo nella clearance del metotrexato. Durante la terapia con metotrexato, la radioterapia può aumentare il rischio di necrosi ossea e dei tessuti molli.

A causa dei possibili effetti sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test (procedure immunologiche per la valutazione della reazione immunitaria). Durante la terapia con metotrexato non devono essere effettuate vaccinazioni concomitanti con vaccini vivi (cfr. «Controindicazioni» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Gravidanza/Allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile

Le donne non devono iniziare una gravidanza durante la terapia con metotrexato e devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono essere informate circa il rischio di malformazioni dovute al metotrexato. Inoltre, nelle donne in età fertile deve essere esclusa con certezza la possibilità di una gravidanza in atto, tramite l'impiego di misure adeguate come un test di gravidanza. Durante il trattamento, i test di gravidanza devono essere effettuati ove clinicamente necessario (ad es. Dopo il mancato utilizzo della contraccezione). Le pazienti in età fertile devono ricevere una consulenza sulla prevenzione e la pianificazione delle gravidanze.

Contraccezione maschile

Non è noto se il metotrexato si accumuli nel seme. Negli studi sugli animali, il metotrexato si è dimostrato genotossico, motivo per cui il rischio di effetti genotossici sullo sperma non può essere completamente escluso. Evidenze cliniche limitate non indicano l'esistenza di un aumento del rischio di malformazioni o di aborti quando il padre ha ricevuto metotrexato a basse dosi (inferiori a 30 mg/settimana). Per le dosi più alte non sono disponibili dati sufficienti a stimare il rischio di malformazioni o aborti a seguito di esposizione paterna.

Come misura precauzionale, i pazienti di sesso maschile sessualmente attivi o le loro partner femminili devono utilizzare metodi contraccettivi affidabili durante la terapia con metotrexato e almeno per i 3 mesi successivi. In questo periodo di tempo, gli uomini devono anche astenersi dalla donazione di sperma.

Gravidanza

Il metotrexato è controindicato durante la gravidanza nelle indicazioni non oncologiche (cfr. «Controindicazioni»). Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con metotrexato e fino a 6 mesi dopo, deve essere offerta una consulenza medica sul rischio di effetti nocivi sul bambino associati alla terapia. Devono inoltre essere effettuate esami ecografici per confermare il normale sviluppo del feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità per la riproduzione, soprattutto nel primo trimestre (cfr. «Dati preclinici»). Il metotrexato si è rivelato teratogeno nell'uomo; è stato osservato che causa morte del feto, aborti e/o malformazioni fetali (a livello craniofacciale, cardiovascolare, del sistema nervoso centrale e degli arti).

Il metotrexato è un potente teratogeno umano, che aumenta il rischio di aborti spontanei, disturbi della crescita intrauterina e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

-Aborti spontanei sono stati osservati nel 42.5 % delle donne in gravidanza trattate con metotrexato a basso dosaggio (inferiore a 30 mg/settimana). In pazienti con patologie simili trattate con medicamenti diversi dal metotrexato, il tasso di aborti segnalati è stato del 22.5 %.

-Gravi difetti alla nascita si sono verificati nel 6.6 % dei nati vivi di donne che avevano ricevuto metotrexato a basso dosaggio (inferiore a 30 mg/settimana) durante la gravidanza. In pazienti con patologie simili trattate con medicamenti diversi dal metotrexato, ciò ha riguardato circa il 4 % dei nati vivi.

Non sono disponibili dati sufficienti per quanto riguarda l'esposizione al metotrexato a dosi superiori a 30 mg/settimana durante la gravidanza, ma sono da prevedere tassi di aborti spontanei e di malformazioni congenite più alti.

Quando il metotrexato veniva interrotto prima del concepimento, sono state riportate gravidanze normali.

Allattamento

Poiché il metotrexato è escreto nel latte materno e può causare effetti tossici nel bambino allattato, la terapia è controindicata durante l'allattamento (cfr. «Controindicazioni»). Se la terapia è necessaria durante l'allattamento, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Il metotrexato compromette la spermatogenesi e l'ovogenesi e può ridurre la fertilità. È stato riportato che il metotrexato causa oligospermia, disturbi mestruali e amenorrea nell'uomo. Questi effetti sembrano essere reversibili dopo l'interruzione della terapia.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Durante il trattamento possono comparire effetti negativi a carico del sistema nervoso centrale, come stanchezza e confusione. Di conseguenza, il metotrexato può avere effetti limitati o moderati sulla capacità di guidare veicoli e sulla capacità di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

L'insorgenza e la gravità degli effetti collaterali dipendono dalla dose e dalla frequenza della terapia con metotrexato. Poiché tuttavia effetti collaterali gravi possono manifestarsi anche a bassi dosaggi, è fondamentale che il medico monitori i pazienti regolarmente e ad intervalli ravvicinati.

Gli effetti collaterali sono per la maggior parte reversibili, se precocemente riconosciuti. Se si manifestano tali effetti collaterali, è necessario ridurre la dose oppure interrompere la terapia e adottare le adeguate contromisure (cfr. «Sovradosaggio»). La terapia con metotrexato dovrà essere ripristinata solo con particolare cautela, dopo un'attenta valutazione della necessità del trattamento e con una maggiore attenzione per quanto riguarda una possibile ricomparsa della tossicità.

Gli eventi avversi osservati negli studi condotti con metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn a dosi cumulative non hanno mostrato un profilo di sicurezza del metotrexato diverso da quello già noto. Pertanto, per l'uso del metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn devono essere adottate precauzioni simili a quelle adottate per le altre indicazioni reumatiche e non reumatiche del metotrexato (vedere «Avvertenze e misure precauzionali» e «Gravidanza, allattamento»).

Le categorie di frequenza sono definite come segue:

molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1'000, < 1/100), raro (≥1/10'000, < 1/1'000), molto raro (< 1/10'000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per maggiori dettagli, consultare la tabella seguente. All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti collaterali sono elencati per grado di gravità decrescente.

Possono manifestarsi i seguenti effetti collaterali:

Infezioni ed infestazioni

Molto raro: sepsi, infezioni opportunistiche (in alcuni casi con esito fatale), infezioni da citomegalovirus. Inoltre sono stati riportati nocardiosi, infezioni da *Histoplasma* e *Cryptococcus* e Herpes simplex disseminato.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non comune: singoli casi di linfoma, alcuni dei quali sono regrediti spontaneamente dopo l'interruzione della terapia con metotrexato. Uno studio recente non è riuscito a dimostrare che il metotrexato aumenti l'incidenza dei linfomi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Non comune: pancitopenia, agranulocitosi, disturbi dell'ematopoiesi.

Raro: anemia megaloblastica.

Molto raro: depressione midollare con decorso grave, anemia aplastica, linfadenopatia, disturbi linfoproliferativi (cfr. «Descrizione di alcuni effetti collaterali»), eosinofilia e neutropenia. I primi segni di questi effetti pericolosi per la vita possono essere: febbre, dolore faringeo, ulcere della mucosa orali, disturbi simil-influenzali, forte spossatezza, epistassi e dermatorragia. Se le conte ematiche presentano una diminuzione significativa, l'uso di metotrexato deve essere interrotto immediatamente.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: gravi reazioni allergiche, shock anafilattico.

Molto raro: immunosoppressione, ipogammaglobulinemia, vasculite allergica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diabete mellito.

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione.

Raro: sbalzi di umore.

Molto raro: insonnia.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: vertigini, confusione, crisi convulsive.

Molto raro: dolore, astenia muscolare, parestesia/ipoestesia, alterazioni del gusto (sapore metallico), meningite asettica acuta con meningismo (paralisi, vomito).

Patologie dell'occhio

Raro: gravi disturbi visivi.

Molto raro: congiuntivite, retinopatia.

Patologie cardiache

Raro: ipotensione, pericardite, versamento pericardico, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Non comune: vasculite (come sistema di grave tossicità).

Raro: eventi tromboembolici (incluse trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda della gamba, trombosi della vena retinica, embolia polmonare).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: complicanze polmonari dovute ad alveolite/polmonite interstiziale e conseguenti casi di morte (indipendenti dal dosaggio e dalla durata della terapia con metotrexato). I sintomi tipici possono essere: malessere generale, tosse secca irritante, respiro affannoso fino a dispnea a riposo, dolore toracico, febbre. Se si manifestano complicanze di questo tipo, il trattamento con metotrexato deve essere interrotto immediatamente e deve essere esclusa la presenza di infezioni (inclusa la polmonite).

Non comune: fibrosi polmonare.

Raro: faringite, apnea, reazioni simil-asmatiche con tosse, dispnea e risultati patologici ai test della funzionalità polmonare.

Molto raro: polmonite da *Pneumocystis carinii* e altre polmoniti, malattie polmonari ostruttive croniche, versamento pleurico.

Non nota: emorragia alveolare polmonare.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: anoressia (60–70 %), nausea (60–70 %), vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione della mucosa del cavo orofaringeo (soprattutto nelle prime 24–48 ore dopo la somministrazione di metotrexato), stomatite (20–30 %), dispepsia (fino al 60 %).

Comune: diarrea (soprattutto nelle prime 24–48 ore dopo la somministrazione di metotrexato).

Non comune: ulcere ed emorragie gastrointestinali.

Raro: enterite, melena, gengivite, malassorbimento.

Molto raro: ematemesi, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari

Molto comune: aumento di enzimi epatici (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasi alcalina e bilirubina) (fino al 70 %).

Non comune: graduale trasformazione adiposa del fegato, fibrosi e cirrosi (frequente nonostante un monitoraggio frequente ed enzimi epatici normali), riduzione dell'albumina sierica.

Raro: riattivazione di epatite cronica, degenerazione epatica acuta, compromissione epatica. Sono state inoltre osservate epatite secondaria da Herpes simplex e insufficienza epatica (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali», *biopsia epatica*).

Molto raro: epatite acuta ed epatotossicità.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema, eritema, prurito.

Non comune: eruzione orticarioide, fotosensibilità, pigmentazione aumentata della pelle, cicatrizzazione ritardata di ferita, noduli reumatici aumentati, Herpes zoster, lesioni psoriasiche dolorose (le e lesioni psoriasiche possono essere aggravate dalle radiazioni UV con somministrazione concomitante di metotrexato, cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»), gravi reazioni tossiche: vasculite, eruzione cutanea tipo Herpes, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell).

Raro: aumentate alterazioni della pigmentazione delle unghie, onicolisi, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzione cutanea eritematosa.

Molto raro: paronichia acuta, foruncolosi, teleangectasie.

Non nota: esfoliazione cutanea/dermatite esfoliativa.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Raro: frattura da fatica.

Non nota: osteonecrosi della mandibola/mascella (a seguito di disturbi linfoproliferativi).

Patologie renali e urinarie

Non comune: infiammazione e ulcerazione della vescica (eventualmente con ematuria), disuria.

Raro: insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.

Molto raro: proteinuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: infiammazione e ulcerazione della vagina.

Raro: oligospermia, disturbi mestruali.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, secrezione vaginale, infertilità, ginecomastia.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: dopo somministrazione intramuscolare di metotrexato possono insorgere reazioni locali (dolore urente) o danni (formazione di ascessi sterili, distruzione di tessuto adiposo) in sede di iniezione.

Molto raro: febbre. La somministrazione sottocutanea di metotrexato mostra una buona tollerabilità in sede di iniezione. Finora sono state osservate solo lievi reazioni locali, il cui numero si riduce nel corso del trattamento.

Non nota: necrosi in sede di iniezione, edema.

Descrizione di alcuni effetti collaterali

Linfoma/disturbi linfoproliferativi:

Sono stati riportati singoli casi di linfoma e altri disturbi linfoproliferativi che in alcuni casi sono regrediti dopo l'interruzione della terapia con metotrexato.

L'insorgenza e la gravità degli effetti collaterali dipendono dalla dose e dalla frequenza di somministrazione. Poiché tuttavia effetti collaterali gravi possono manifestarsi anche a dosi basse, è consigliabile monitorare i pazienti regolarmente ad intervalli ravvicinati.

Con l'uso sottocutaneo sono state osservate solo lievi reazioni locali (come bruciore, eritema, tumefazione, alterazione del colore, prurito, prurito intenso, dolore) che si sono ridotte durante la terapia.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ElViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito *www.swissmedic.ch*.

Posologia eccessiva

Segni e sintomi

Gli effetti tossici avversi del metotrexato colpiscono soprattutto il sistema ematopoietico e gastrointestinale. I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, infiammazione della mucosa, stomatite, ulcerazione orale, nausea, vomito, ulcerazione ed emorragie gastrointestinali. Alcuni pazienti non hanno manifestato segni di sovradosaggio.

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

Trattamento

Il calcio folinato è un antidoto specifico per neutralizzare gli effetti collaterali tossici del metotrexato.

In caso di sovradosaggio accidentale, entro un'ora deve essere somministrato calcio folinato (ad una dose pari o superiore a quella del metotrexato) per via endovenosa o intramuscolare. La terapia deve essere proseguita fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a 10^{-7} mol/l.

In caso di sovradosaggio massiccio può essere necessario ricorrere a idratazione e alcalinizzazione delle urine per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno evidenziato una migliore eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata riscontrata con l'emodialisi intermittente acuta, effettuata con un dializzatore ad alto flusso.

Nei pazienti con artrite reumatoide, forme poliarticolari di artrite idiopatica giovanile, psoriasi artropatica o psoriasi volgare, la somministrazione di acido folico o folinico può ridurre la tossicità del metotrexato (sintomi gastrointestinali, infiammazione della mucosa orale, perdita di capelli e aumento degli enzimi epatici) (cfr. «Interazioni»). Prima di impiegare prodotti a base di acido folico, si raccomanda di monitorare i livelli di vitamina B_{12}, in quanto l'acido folico può mascherare la presenza di una carenza di vitamina B_{12}, soprattutto negli adulti di età superiore a 50 anni.

Proprietà/Effetti

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi dell'acido folico.

Codice ATC

L04AX03

Meccanismo d'azione

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe dei principi attivi citotossici noti come antimetaboliti. Agisce attraverso l'inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato reduttasi, inibendo di conseguenza la sintesi del DNA.

Farmacodinamica

Non applicabile.

Efficacia clinica

Non è stato ancora stabilito se l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, della psoriasi artropatica, della poliartrite cronica e della malattia di Crohn sia riconducibile ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressivo e in quale misura un aumento indotto dal metotrexato della concentrazione extracellulare di adenosina sulle sedi di flogosi contribuisca a tali effetti.

Nello studio di Feagan et al. (1995) sulle iniezioni intramuscolari settimanali di metotrexato in un gruppo di pazienti con la malattia di Crohn cronicamente attiva (nonostante almeno tre mesi di terapia con prednisone), ha mostrato che il metotrexato era più efficace del placebo nel migliorare i sintomi e nel ridurre la necessità di prednisone. 141 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere metotrexato (25 mg una volta alla settimana) o placebo. L'endpoint primario era la remissione clinica al termine dello studio di 16 settimane. Dopo 16 settimane, 37 pazienti (39.4 %) del gruppo metotrexato erano in remissione clinica, rispetto a 9 pazienti (19.1 %, $p = 0.025$) del gruppo placebo. Dopo 16 settimane, i pazienti del gruppo metotrexato hanno ricevuto meno prednisone (90 % percentile 0–20 mg al giorno rispetto a 5–30 mg al giorno nel gruppo placebo) e il loro punteggio medio dell'indice di attività della malattia del morbo di Crohn (Crohn's Disease Activity Index) era significativamente inferiore rispetto a quello del gruppo placebo ($p = 0.026$ e $p = 0.002$, rispettivamente).

Nello studio di Feagan et al. (2000) con pazienti entrati in remissione dopo 16–24 settimane di trattamento con 25 mg di metotrexato, ha mostrato che una bassa dose di metotrexato può mantenere la remissione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 15 mg di metotrexato intramuscolare una volta alla settimana o placebo per 40 settimane. Alla settimana 40, 26 pazienti (65 %) del gruppo metotrexato erano in remissione e un numero minore di pazienti ha richiesto prednisone a causa di una recidiva (28 %), rispetto al gruppo placebo (39 %; $p = 0.04$ e 58 %, $p = 0.01$, rispettivamente).

Farmacocinetica

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il metotrexato è assorbito nel tratto gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (7.5 mg/m^2–80 mg/m^2 di area di superficie corporea), la biodisponibilità media del metotrexato è di circa il 70 %, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25–100 %) da soggetto a soggetto e anche nello stesso soggetto. Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 1–2 ore. Le somministrazioni per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare hanno mostrato una biodisponibilità simile.

Distribuzione

Il metotrexato si lega alle proteine sieriche per circa il 50 %. Quando viene distribuito nei tessuti si ha un accumulo soprattutto nel fegato, nei reni e nella milza, sotto forma di poliglutammati, che può persistere per settimane e mesi. Quando somministrato a piccole dosi, quantità minime di metotrexato passano nel liquor, mentre con dosaggi elevati (300 mg/kg di peso corporeo) sono state rilevate nel liquor concentrazioni comprese tra 4 e 7 mcg/ml. L'emivita terminale media è di 6–7 ore, con variazioni considerevoli (3–17 ore). Nei pazienti con sequestro nel terzo spazio (versamento pleurico, ascite), l'emivita può essere fino a 4 volte più lunga di quella normale.

Metabolismo

Circa il 10 % del metotrexato somministrato è metabolizzato nel fegato. Il principale metabolita è il 7-idrossi-metotrexato.

Eliminazione

L'eliminazione avviene principalmente in forma immodificata e per esattezza soprattutto attraverso i reni, per filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Circa il 5–20 % del metotrexato e l'1–5 % del 7-idrossi-metotrexato sono eliminati attraverso la bile. Si evidenzia, inoltre, una marcata circolazione enteroepatica.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione è significativamente ritardata. Non è noto se vi sia un'alterazione dell'eliminazione nei pazienti con insufficienza epatica.

Il metotrexato supera la barriera placentare nel ratto e nella scimmia.

Dati preclinici

Tossicità cronica

Gli studi sulla tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno evidenziato effetti tossici sotto forma di lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed

epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno fornito evidenze di un potenziale tumorigeno del metotrexato. Il metotrexato induce mutazioni genetiche e cromosomiche sia *in vitro* sia *in vivo*. Si sospetta che abbia un effetto mutageno nell'uomo.

Tossicità per la riproduzione

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

Altre indicazioni

Incompatibilità

Poiché non sono stati condotti studi di compatibilità, non si può somministrare questo medicamento in combinazione con altri medicamenti.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25 °C.

Conservare la penna nella scatola esterna per proteggere il contenuto dalla luce.

Conservare fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

La manipolazione e lo smaltimento devono essere effettuati in conformità con la normativa nazionale vigente per i preparati citotossici. Il personale sanitario femminile in stato di gravidanza non deve manipolare e/o somministrare il metotrexato.

Il metotrexato non deve entrare in contatto con la pelle e con le mucose. In caso di contaminazione, le zone interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua.

Solo monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicamento non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicamento devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente sui preparati citotossici.

Numero dell'omologazione

66568 (Swissmedic).

Titolare dell'omologazione

Nordic Pharma GmbH, Zürich.

Stato dell'informazione

Giugno 2023.

28395 / 07.08.2023

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
NORDIMET Inj Lös 7.5 mg/0.3ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	27.00	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 10 mg/0.4ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	34.55	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 12.5 mg/0.5ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	36.45	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 15 mg/0.6ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	37.30	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 17.5 mg/0.7ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	39.15	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 20 mg/0.8ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	39.80	A SL: 10% (LIM)
NORDIMET Inj Lös 22.5 mg/0.9ml **Fertigpen** L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	41.30	A SL: 10% (LIM)

NORDIMET Inj Lös 25 mg/1ml Fertigpen L04AX03 Methotrexat	Nordic Pharma GmbH 1 Stk	42.80	A SL: 10% (LIM)