

# **METOTRESSATO TEVA**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

METOTRESSATO TEVA

### **02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Ogni ml di soluzione contiene:

Metotressato mg 25

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.

Ogni ml di soluzione contiene:

Metotressato mg 100

### **03.0 FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile per uso endovenoso, intratecale, intramuscolare ed endoarterioso.

### **04.0 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **04.1 Indicazioni terapeutiche**

METOTRESSATO TEVA è indicato nel trattamento del coriocarcinoma, del corionadenoma destruente e della mola vescicolare o idatiforme. L'uso del METOTRESSATO TEVA sia da solo che in polichemioterapia induce remissioni sui principali tumori solidi (sarcomi, linfomi, carcinomi cervicofacciali, carcinoma della mammella, del polmone e della cervice dell'utero) riuscendo a mantenere tali remissioni anche per lunghi periodi. METOTRESSATO TEVA trova anche indicazione nelle leucemie acute. Studi recenti hanno evidenziato l'ottima risposta terapeutica indotta dal metotressato nella leucemia linfoblastica del bambino. Il metotressato ha inoltre dimostrato validità terapeutica anche nel linfosarcoma del bambino in III e IV stadio.

#### **04.2 Posologia e modo di somministrazione**

METOTRESSATO TEVA può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa (iniezioni bolo o infusione), intratecale, endoarteriosa e intraventricolare.

Il dosaggio è basato sul peso corporeo del paziente o sulla superficie corporea eccetto che per la somministrazione intratecale o intraventricolare nei quali casi si raccomanda una dose massima di 15 mg. Le dosi devono essere ridotte nei casi di deficienze ematiche o disfunzioni epatiche e renali. Quando METOTRESSATO TEVA viene somministrato per infusione dev'essere diluito solo con una normale soluzione salina. Forti dosi (più di 100 mg) vengono generalmente somministrate per infusioni endovenose per periodi non superiori alle 24 ore. Parte della dose può essere somministrata inizialmente per iniezione endovenosa rapida. METOTRESSATO TEVA è stato impiegato con effetti positivi in una grande varietà di malattie neoplastiche, da solo o in associazione con altri agenti citotossici, ormoni, immunoterapia, radioterapia o chirurgia. Gli schemi terapeutici perciò variano considerevolmente in relazione agli usi clinici, particolarmente quando un regime di forti dosi intermittenti viene seguito dalla somministrazione di folinato di

calcio in modo da preservare le cellule normali dagli effetti tossici. Regimi di dosaggio per il folinato di calcio vengono discussi alla fine di questa sezione.

Esempi di dosi di METOTRESSATO TEVA che sono state impiegate per particolari indicazioni sono riportati di seguito.

**Coriocarcinoma ed altri tumori trofoblastici** . Per via intramuscolare in dosi di 1530 mg al giorno per cicli di 5 giorni. Questi cicli sono generalmente ripetuti 35 volte a seconda dei casi, con periodi di riposo di una o più settimane fra i cicli, fino a che ogni sintomo di tossicità sia diminuito. L'efficacia della terapia è ordinatamente valutata nelle 24 ore attraverso analisi quantitative delle gonadotropine corioniche (HCG) che dovrebbero ritornare ai valori normali o inferiori ai 50IU/24 ore generalmente dopo il III o il IV ciclo di trattamento, e dovrebbero anche seguire in genere una completa risoluzione delle lesioni rilevabili in 4 o 6 settimane. Vengono generalmente raccomandati uno o due cicli di METOTRESSATO TEVA dopo la normalizzazione delle HCG. Prima di ogni ciclo del farmaco è essenziale un'attenta valutazione clinica. Dosi superiori a 60 mg intramuscolo ogni 48 ore possono essere somministrate per 4 volte, seguite da una terapia con calcio folinato. Questo ciclo è ripetuto ad intervalli di almeno 7 giorni fino a quando il livello delle HCG urinarie ritorna normale. Sono generalmente necessari non meno di 4 cicli di trattamento. Pazienti con complicazioni, quali estese metastasi, possono essere trattati con METOTRESSATO TEVA in associazioni cicliche con altri farmaci citotossici.

**Corionadenoma destruente e mola idatidea** . Poiché la mola idatidea può essere seguita da coriocarcinoma, viene raccomandata una terapia profilattica con METOTRESSATO TEVA. Il corionadenoma destruente è considerato una forma invasiva della mola idatidea. METOTRESSATO TEVA viene somministrato in questi casi in dosi simili a quelle raccomandate per il coriocarcinoma.

**Leucemia acuta linfatica (linfoblastica) nei bambini e nei giovani adolescenti** . METOTRESSATO TEVA in dosi di 3,3 mg/mq in associazione con Prednisone 60 mg/mq, somministrato per via generale, viene usato come terapia induttiva. METOTRESSATO TEVA da solo o in combinazione con altri agenti sembra essere un farmaco di scelta per assicurare il mantenimento della remissione indotta dal farmaco. Quando si è verificata la remissione e la terapia di supporto ha prodotto miglioramenti clinici generali, si inizia la terapia di mantenimento come segue: METOTRESSATO TEVA intramuscolo 30 mg/mq due volte la settimana. È stato anche impiegato un dosaggio di 2.5 mg/Kg in vena ogni 14 giorni. Se si dovesse osservare recrudescenza della malattia si può ottenere di nuovo reinduzione o remissione ripetendo la terapia induttiva iniziale.

### **Leucemia meningea**

Il fluido cerebro spinale (FCS) deve essere esaminato in tutti i pazienti leucemici in modo da diagnosticare una eventuale invasione leucemica del sistema nervoso centrale.

Dato che il passaggio di metotressato dal plasma al FCS è minimo in una terapia adeguata, METOTRESSATO TEVA viene somministrato in dosi intratecali di 12 mg/mq o in dosi massime di 15 mg ad intervalli di 25 giorni, tale terapia è generalmente ripetuta fino a che il conteggio delle cellule del FCS ritorna ai livelli normali (generalmente 23 settimane). A questo punto è consigliabile una ulteriore dose. Un secondo ciclo comune di somministrazione è costituito da METOTRESSATO TEVA 12 mg/mq una volta la settimana per due settimane e poi una volta al mese. È ora pratica comune, a causa dei frequenti casi di leucemia meningea, somministrare METOTRESSATO TEVA per via intratecale in dosi uguali, come profilassi in tutti i casi di leucemia linfocitica. Benché dosi endovenose di altri 50 mg di metotressato non dovrebbero penetrare sensibilmente nel FCS, dosi maggiori, dell'ordine di 500 mg/mq, producono livelli citotossici di metotressato nel FCS. Questo tipo di terapia è stata usata per breve tempo, facendo poi seguire una somministrazione di folinato di calcio, come terapia iniziale di mantenimento per prevenire invasione leucemica del sistema nervoso centrale nei bambini con prognosi infausta di leucemia linfocitica.

### **Linfoma**

Linfomi nonHodgkin's, per esempio linfosarcoma infantile, sono stati recentemente trattati con 330 mg/Kg (approssimativamente 9900 mg/mq) di METOTRESSATO TEVA per iniezione endovenosa e infusione, seguita da folinato di calcio alle dosi più alte. Alcuni casi di linfoma di Burkitt, se trattati nel primo stadio con cicli di 15 mg/mq al giorno per 5 giorni, hanno mostrato remissioni prolungate. Una chemioterapia combinata viene anche usata in tutti gli stadi della malattia e un ciclo di 15 mg/giorno di METOTRESSATO TEVA intratecalmente per 4 giorni si è rivelato utile nel controllo di episodi di invasione del sistema nervoso centrale.

## **Tumore della mammella**

METOTRESSATO TEVA in dosi endovenose di 1060 mg/mq, è comunemente incluso in regimi di combinazioni cicliche con altri farmaci citotossici nel trattamento del cancro della mammella in stadio avanzato. Un regime simile è stato anche usato come terapia adiuvante in casi primari seguiti da mastectomia e/o radioterapia.

**Sarcoma osteogenico** . L'uso di metotressato solo o in regime di combinazioni cicliche è stato introdotto come terapia adiuvante al trattamento primario del sarcoma osteogenico. Ciò ha comportato l'uso di infusioni endovenose di 20300 mg/Kg (appros. 6009000 mg/mq) di METOTRESSATO TEVA seguito da folinato di calcio come sostegno. METOTRESSATO TEVA può anche essere usato come unico trattamento in casi di metastasi del sarcoma osteogenico.

## **Carcinoma broncogeno**

Infusioni endovenose di 20100 mg/mq di METOTRESSATO TEVA sono state incluse in regimi di combinazioni cicliche nel trattamento dei tumori in stadio avanzato. Alte dosi di METOTRESSATO TEVA insieme a folinato di calcio come terapia di sostegno possono anche essere impiegate come trattamento unico. **Tumore della testa e del collo** . Infusioni endovenose di 2401080 mg/mq di METOTRESSATO TEVA con folinato di calcio possono essere usate come terapia preoperatoria adiuvante, nel trattamento di tumori in stadio avanzato. Infusioni endoarteriose di METOTRESSATO TEVA sono indicate per certi tumori della testa e del collo, benché questa forma di somministrazione sia usata ora con minor frequenza.

## **Carcinoma della vescica**

Iniezioni endovenose o infusioni di METOTRESSATO TEVA in dosi superiori a 100 mg ogni 1 o 2 settimane possono essere usate nel trattamento del carcinoma della vescica. Vengono usati in aggiunta diuretici e idratanti per ridurre l'eccessiva tossicità del farmaco che può manifestarsi in casi di alterazioni renali.

## **Terapia di sostegno con Folinato di calcio**

La dose di folinato di calcio è variabile e dipende dalla dose di metotressato. In generale quantità superiori a 120 mg vengono somministrate in dosi frazionate nelle 1424 ore per iniezione intramuscolare, in bolo endovenoso o in infusione endovenosa in soluzione salina, seguita da 1215 mg i.m. o 15 mg per via orale, ogni 6 ore per le successive 48 ore. La terapia di sostegno viene generalmente iniziata dopo 25 ore dall'inizio dell'infusione di METOTRESSATO TEVA. Il dosaggio di 15 mg per via orale ogni 6 ore per 4872 ore può essere sufficiente quando vengono impiegati i dosaggi di METOTRESSATO TEVA inferiori (meno di 100 mg). L'uso clinico di alte dosi di metotressato associato a folinato di calcio come terapia di sostegno nel trattamento di molti tumori precedentemente resistenti è rischioso e rimane oggetto di numerose ricerche.

*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 fluidi 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.*

## **04.3 Controindicazioni**

METOTRESSATO TEVA non può essere somministrato:

in pazienti affetti da gravi malattie renali o epatiche;

in pazienti con preesistenti discrasie ematiche, quali: ipoplasia del midollo osseo, trombocitopenia, anemia grave.

L'uso di METOTRESSATO TEVA è controindicato in gravidanza, in quanto il suo uso può causare gravi malformazioni congenite del nascituro, e durante l'allattamento (cfr. 4.6).

#### 04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

METOTRESSATO TEVA deve essere usato solo da medici con esperienza in chemioterapia antimetabolica. A causa delle possibilità di fatali o gravi reazioni tossiche, il paziente deve essere tenuto sotto costante controllo medico. Modificazioni patologiche (vedere gli "Effetti indesiderati") possono verificarsi anche senza che prima siano stati notati segni di tossicità gastrointestinale o ematologica. È perciò indispensabile che la funzionalità epatica sia controllata prima di iniziare il trattamento e monitorizzata regolarmente durante tutta la terapia.

Particolare attenzione va posta in presenza di preesistenti danni epatici o funzionalità epatica alterata.

Diarree e stomatiti ulcerose sono frequenti effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia altrimenti possono esitare in enteriti emorragiche e morte per perforazione intestinale.

Il metotressato ha un'alta tossicità potenziale generalmente correlata alla dose, i medici dovrebbero avere familiarità con le varie caratteristiche del farmaco e gli usi stabiliti. I pazienti sottoposti a terapia devono essere soggetti ad appropriati controlli così che segni e sintomi di possibili effetti tossici o reazioni avverse possano essere rilevati e valutati tempestivamente. A causa della frequente insorgenza di depressione emopoietica, che può essere precoce e manifestarsi anche con dosaggi apparentemente sicuri, controlli ematologici pretrattamento e periodici sono indispensabili nell'uso di METOTRESSATO TEVA in chemioterapia. Ogni notevole diminuzione nel conteggio delle cellule ematiche indica la necessità di un'immediata cessazione della terapia e di appropriate misure.

Metotressato è escreto principalmente attraverso i reni. Il suo uso in presenza di disfunzioni renali può causare un accumulo di quantità tossiche ed ulteriori danni al rene stesso.

Le condizioni renali del paziente dovrebbero essere determinate prima e durante la terapia con METOTRESSATO TEVA.

La dose del farmaco dovrebbe essere ridotta o la somministrazione sospesa fino a che le funzioni renali siano migliorate o ripristinate. Alti dosaggi possono causare la precipitazione del metotressato o dei suoi metaboliti nei tubuli renali.

L'alcalinizzazione delle urine a pH 6,5 - 7 per somministrazione orale o endovenosa di sodio bicarbonato (5 x 625 mg tavolette ogni 3 ore) od acetazolamide (500 mg per via orale 4 volte al giorno) viene raccomandata come misura preventiva. In generale sono raccomandati, come parte essenziale della valutazione clinica e dell'appropriato monitoraggio dei pazienti scelti per essere trattati con METOTRESSATO TEVA o già in corso di trattamento, i seguenti esami di laboratorio: esame emocromocitometrico completo, esame delle urine, prove di funzionalità renale ed epatica. È raccomandato anche un controllo radiografico del torace. Lo scopo è di stabilire che non esista alcuna disfunzione d'organo o alterazione sistemica. Gli esami devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia, ad opportuni intervalli di tempo durante la terapia ed al termine di questa.

Può essere utile ed importante eseguire una biopsia del fegato o studi sull'aspirato del midollo osseo qualora siano usati alti dosaggi o in caso di terapia a lungo termine. Metotressato deve essere usato con estrema cautela in presenza di infezioni, ulcera peptica, coliti ulcerose, debilitazione e in soggetti molto giovani o molto anziani. Se si verifica durante la terapia una grave leucopenia, questa aumenta il rischio di insorgenza di infezioni batteriche. In questi casi si consiglia di sospendere la somministrazione del farmaco e di intraprendere un'appropriata terapia antibiotica. In caso di una grave depressione del midollo osseo possono essere necessarie trasfusioni di sangue o di piastrine. Poiché è noto che il metotressato può avere un'azione immunosoppressiva, questo fattore dev'essere tenuto in considerazione nel valutare l'uso del farmaco quando nel paziente la risposta immunitaria può essere importante o essenziale. In tutti i casi in cui METOTRESSATO TEVA è impiegato in chemioterapia, il medico deve valutare la necessità o l'utilità del farmaco in confronto ai rischi degli effetti tossici e delle reazioni secondarie. Spesso queste reazioni sono reversibili se scoperte tempestivamente. Quando si osservano effetti tossici o reazioni secondarie, il dosaggio dev'essere ridotto o la somministrazione sospesa ed appropriate misure correttive devono essere intraprese secondo il parere clinico del medico. La ripresa della terapia con METOTRESSATO TEVA deve essere attuata con cautela, considerando adeguatamente il nuovo bisogno di farmaco e vigilando, per quanto possibile, sulla ricomparsa dei fenomeni di tossicità.

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

*La maggior parte delle reazioni avverse sono reversibili se diagnosticate per tempo. Quando si verificano tali reazioni occorre ridurre la dose o interrompere il farmaco ed intraprendere delle cure appropriate. Se necessario, tali cure possono comprendere l'uso del calcio lfolinato e/o l'emodialisi intermittente con un dializzatore ad alto flusso.*

#### **04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Alcuni farmaci quali: salicilati, sulfonamidi (antibatterici, ipoglicemici, diuretici) difenilidantoina; alcuni antibatterici quali: tetraciclina, cloramfenicolo ed acido paminobenzoico, possono rimuovere il metotressato dalla albumina serica con il risultato di un aumento di tossicità. Analogamente va considerata la possibilità che gli acidi organici deboli, compresi i salicilati, possono ritardare l'escrezione renale del metotressato ed aumentare l'accumulo. Farmaci con attività farmacologica simile, come la pirimetamina, non devono essere somministrati a pazienti in cura con metotressato. Si deve inoltre evitare l'uso concomitante di farmaci con potenziale tossicità epatica (compreso l'alcool). Preparazioni vitaminiche contenenti acido folico o suoi derivati possono alterare la risposta al metotressato.

Il metotressato ha azione immunosoppressiva e perciò si devono evitare vaccinazioni poiché queste possono provocare una forte reazione antigenica.

*Il potenziale aumento di epatotossicità legato alla somministrazione contemporanea del metotressato con altri agenti epatotossici non è stato valutato. In tali casi, comunque, è stata riportata epatotossicità. Pertanto pazienti che ricevono metotressato con altri farmaci potenzialmente epatotossici (p. es. leflunomide, aziatoprina, retinoidi, sulfasalazina) devono essere monitorati accuratamente per un possibile rischio di epatotossicità.*

#### **04.6 Gravidanza ed allattamento**

Metotressato causa morte del feto o anomalie congenite e perciò non deve essere somministrato alle donne gravide a meno che non ci siano appropriate evidenze mediche che indichino che i benefici della terapia sono superiori ai rischi considerati. Il concepimento dovrebbe essere evitato per almeno tre mesi dalla cessazione del trattamento con METOTRESSATO TEVA. METOTRESSATO TEVA non dev'essere somministrato alle donne che allattano.

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

In relazione alla possibilità che si verifichino disturbi neurologici, l'uso di macchine è sconsigliato durante la terapia.

#### **04.8 Effetti indesiderati**

Questi si verificano come risultato dell'attività citotossica sulle cellule normali attivamente proliferanti del sistema emopoietico, del tratto gastrointestinale e qualche volta della pelle. Le più comuni reazioni secondarie comprendono: leucopenia, nausea, stomatiti ulcerose e dolori addominali. Altri effetti sono: malessere, eccessiva stanchezza, brividi, febbre, capogiro e diminuzione della resistenza alle infezioni. In generale l'incidenza e l'intensità degli effetti collaterali sono correlate col dosaggio impiegato. Reazioni secondarie a carico dei vari sistemi sono le seguenti: Sangue  
Depressione del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia, anemia, ipogammaglobulinemia, emorragie, setticemia. Apparato digerente Gengiviti, faringiti, stomatiti, anoressia, vomito, diarrea, ematemesi, melena, ulcerazioni gastrointestinali ed emorragie, enteriti, tossicità epatica con atrofia acuta, necrosi, degenerazione grassa, fibrosi periportale o cirrosi epatica. Pelle Esantema eritematoso, prurito, orticaria, depigmentazione, fotosensibilità, alopecia, ecchimosi, teleangiectasia, acne, foruncolosi. Lesioni di psoriasi possono essere aggravate dalla concomitante esposizione a radiazioni ultraviolette. Sistema urogenitale Insufficienza renale, azotemia, cistiti, ematuria, alterazioni della spermatogenesi od oogenesi, oligospermia transitoria, disfunzioni mestruali, infertilità, aborto, anomalie fetali, nefropatie gravi. Sistema nervoso centrale Cefalea, sonnolenza, deficit visus.

Afasia, emiparesi, plegie e crisi convulsive possono seguire la somministrazione di metotressato.

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatie in seguito a somministrazione endovenosa di metotressato in pazienti che hanno avuto irradiazioni craniospinali. Dopo l'uso intratecale di metotressato la tossicità del sistema nervoso centrale può essere classificata come segue: 1. Aracnoidite chimica associata a sintomi quali mal di testa, dolori al rachide, rigidità nucale e febbre. 2. Paresi, generalmente transitoria, associata a paraplegia con coinvolgimento di una o più radici del nervo spinale. 3. Leucoencefalopatia associata a confusione, irritabilità, sonnolenza, atassia, demenza ed occasionali convulsioni di maggiore importanza.

Si possono verificare altre reazioni correlate od attribuite all'uso del metotressato come: polmoniti; modificazioni metaboliche; diabete; effetti osteoporotici; modificazioni anomale delle cellule tissutali ed anche morte improvvisa.

*Raramente possono comparire erosioni dolorose delle placche psoriasiche, necrosi dei tessuti molli e osteonecrosi. Molto raramente sono stati segnalati pericardite, polmonite interstiziale e leucoencefalopatia.*

#### **04.9 Sovradosaggio**

Il folinato di calcio è l'antidoto per neutralizzare gli effetti tossici immediati del metotressato sul sistema emopoietico. Può essere somministrato per via orale, intramuscolare, bolo endovenoso o infusione. In casi di accidentale sovradosaggio una dose di folinato di calcio uguale o superiore alla dose tossica di metotressato dev'essere somministrata entro un'ora o ulteriori dosi a seconda della necessità. Possono essere necessarie altre terapie di supporto come trasfusioni di sangue e dialisi renale.

*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.*

*Generalmente, 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.*

### **05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **05.1 Proprieta' farmacodinamiche**

Il metotressato (acido 4aminoN10metilpteroilglutammico) è un derivato dell'acido folico ed appartiene alla classe di agenti citotossici conosciuti come antimetaboliti. Agisce principalmente durante la fase "S" della divisione cellulare come inibitore competitivo dell'enzima diidrofollato reduttasi, impedendo la riduzione del diidrofollato in tetraidrofollato, passaggio necessario nel processo di sintesi del DNA e nella moltiplicazione cellulare. Tessuti attivamente proliferanti quali cellule maligne, midollo osseo, cellule fetali, epitelio cutaneo, mucose della bocca ed intestinali e cellule della vescica urinaria sono generalmente più sensibili a questo effetto di METOTRESSATO TEVA.

La proliferazione cellulare nei tessuti maligni è maggiore che nei tessuti normali e così METOTRESSATO TEVA può rallentare la crescita tumorale senza danni irreversibili ai tessuti normali.

#### **05.2 Proprieta' farmacocinetiche**

Dopo iniezione parenterale, i livelli plasmatici massimi vengono raggiunti in circa mezz'ora o un'ora. Approssimativamente in mezz'ora il farmaco assorbito è reversibilmente legato alle proteine plasmatiche ma scambia facilmente con i liquidi del corpo e si diffonde nelle cellule del tessuto corporeo. L'escrezione di una singola dose giornaliera avviene attraverso i reni in una quantità che varia dal 55% all'88% od in misura anche superiore nelle 24 ore. Ripetute dosi giornaliere si risolvono in livelli plasmatici più alti ed in una certa ritenzione del farmaco per un periodo superiore alle 24 ore che può portare ad un accumulo nei tessuti. Le cellule epatiche sembrano trattenere una certa quantità del farmaco per periodi prolungati anche dopo una sola dose terapeutica. METOTRESSATO TEVA viene trattenuto nei casi in cui la funzionalità renale è alterata e in tali condizioni può aumentare rapidamente nel siero e

nelle cellule tissutali. METOTRESSATO TEVA non supera la barriera ematica cerebrospinale quando viene somministrato per via orale o parenterale in dosi terapeutiche. Alte concentrazioni del farmaco, quando necessario, possono essere raggiunte per somministrazione diretta intratecale (vedi "Posologia e modo di somministrazione").

### **05.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> nel topo è risultata pari a 94 mg/Kg per somministrazione i.p.; essa è risultata invece pari a 180 mg/kg quando somministrata per os. Nel ratto la DL<sub>50</sub> è risultata variabile tra 6 e 25 mg/kg per somministrazione i.p. Quando il metotressato viene somministrato a ratti dal 14° al 18° giorno di gravidanza, può indurre perdita di peso della madre, riassorbimento, aborto e ipotrofia del feto. Il farmaco può indurre l'interruzione della gravidanza in diverse specie animali quali: topi, ratti, coniglie. 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 metotressato come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressivi, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali.

## **06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **06.1 Eccipienti**

*METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile*

Ogni ml di soluzione contiene:

Sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per iniettabili.

*METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile*

Ogni ml di soluzione contiene:

Sodio idrossido, sodio idrossido 1 N q.b., acido cloridrico 1 N q.b., acqua per preparazioni iniettabili 1 ml.

### **06.2 Incompatibilita'**

Non dovrebbero essere miscelati altri farmaci nella stessa infusione di METOTRESSATO TEVA.

### **06.3 Periodo di validita'**

La validità del prodotto è di 36 mesi a temperatura ambiente, a confezionamento integro correttamente conservato

### **06.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il prodotto deve essere conservato a temperatura ambiente al riparo dalla luce diretta del sole. METOTRESSATO TEVA dovrebbe essere diluito solo con soluzione fisiologica normale per infusione, così diluito è stabile per almeno 24 ore.

### **06.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione**

METOTRESSATO TEVA è confezionato in flacone in vetro neutro tipo I (borosilicato) chiuso mediante guarnizione in gomma butile e ghiera d'alluminio.

Confezioni:

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 2 ml.

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 20 ml.

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 10 ml.

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 50 ml.

#### **06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

#### **07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

#### **08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 2 ml A.I.C. N. 026544027

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 20 ml A.I.C. N. 026544039

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 10 ml A.I.C. N. 026544041

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 50 ml A.I.C. N. 026544054

#### **09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 2 ml in commercio dal 1988

METOTRESSATO TEVA 25 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 20 ml in commercio dal 1988

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.



Flacone da 10 ml in commercio dal 2000

METOTRESSATO TEVA 100 mg/ml soluzione iniettabile.

Flacone da 50 ml in commercio dal 2000

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

Gennaio 2005