

<b>INFORMAZIONI IMPORTANTI SULLA SICUREZZA RELATIVE AL DOSAGGIO DEL METHOTREXATE</b>
--

Settembre 2009

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore:

Questa lettera fornisce importanti informazioni di sicurezza relativamente al dosaggio ed alla somministrazione appropriata del Methotrexate.

Nel corso degli ultimi 30 anni (1978-2008), a livello mondiale, la Wyeth ha ricevuto un numero di segnalazioni relative all'involontario sovradosaggio associato all'utilizzo del Methotrexate. Nel tempo, è emerso che la maggior parte di questi sovradosaggi era **correlata all'errata assunzione giornaliera della dose anziché settimanale nel trattamento delle affezioni cutanee e reumatologiche**, benché ci siano state anche segnalazioni di professionisti sanitari che, **per malattie neoplastiche, avevano calcolato erroneamente le dosi chemioterapiche sulla base della area di superficie corporea**. Data la natura di questi eventi di sovradosaggio, crediamo sia appropriato fornirLe le seguenti **importanti informazioni di sicurezza**

- Fino ad Agosto 2008, a livello mondiale, la Wyeth ha ricevuto un totale di 328 segnalazioni di sovradosaggio associato con l'utilizzo del Methotrexate. La maggior parte di queste segnalazioni era associata ad eventi avversi gravi, inclusi 78 con esito fatale. I sovradosaggi erano con più probabilità fatali nei pazienti anziani piuttosto che negli altri gruppi di età.
- Dei 328 casi sopra menzionati più della metà descriveva **una somministrazione erroneamente giornaliera invece che settimanale**, particolarmente quando il Methotrexate era **auto somministrato**. Ci sono state anche segnalazioni di errori di dosaggio verificatisi quando il farmaco era **somministrato da professionisti sanitari**. E' importante notare che **la tossicità può risultare fatale anche** con una dose bassa pari a 2 mg somministrata giornalmente per soli 6 giorni.
- Nel trattamento chemioterapico, il sovradosaggio si è verificato a causa di un errato calcolo del dosaggio sulla base dell'area di superficie corporea, pertanto, deve essere prestata attenzione al calcolo dell'area di superficie corporea al fine di prevenire il sovradosaggio, specialmente nei giovani e nei pazienti trattati per malattia neoplastica.

Come sottolineato negli stampati del prodotto, sono stati riportati casi di tossicità con esito fatale dovuti all'involontaria somministrazione giornaliera anziché settimanale. **Per questa ragione è importante un'attenta informazione sul dosaggio, sia per i pazienti sia per il personale sanitario, per assicurare che il farmaco sia somministrato nella maniera appropriata.**

Per un pronto riferimento si riporta in allegato la posologia autorizzata per il METHOTREXATE. Si prega comunque di far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per ulteriori informazioni sul dosaggio e la somministrazione appropriati per tutte le indicazioni.

Wyeth si impegna nell'assicurare che il Methotrexate sia utilizzato in maniera appropriata e nel fornirLe le informazioni sul prodotto più aggiornate. Lei può aiutarci nel monitorare la sicurezza del Methotrexate riportando le **SOSPETTE REAZIONI AVVERSE** al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di Sua appartenenza.

## **ALLEGATO 1**

### **POSOLOGIA METHOTREXATE**

#### **BASSI DOSAGGI ATTUALMENTE IN COMMERCIO**

- METHOTREXATE 2,5 mg compresse
- 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.

#### **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). 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.

#### **Artrite reumatoide e artrite psoriasica**

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. 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.

#### **Artrite giovanile poliarticolare**

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 pediatriche 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 . 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:

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

Per il trattamento parentale della psoriasi volgare vengono di solito somministrati 10-25 mg una volta a settimana. Un test iniziale con una dose di 5-10 mg può essere effettuato prima di iniziare lo schema di trattamento. La dose viene gradualmente aumentata fino al raggiungimento di una risposta ottimale alla terapia; normalmente non bisognerebbe eccedere la dose settimanale di 30 mg di Methotrexate. 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 methotrexate come i sintomi gastrointestinali, la stomatite, l'alopecia, e l'innalzamento degli enzimi epatici.

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.

## **ALTI DOSAGGI ATTUALMENTE IN COMMERCIO**

- 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

## **Indicazioni oncologiche**

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.

Si prega di leggere, con attenzione, quanto riportato al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione” del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Si ricorda che gli alti dosaggi del Methotrexate devono essere impiegati soltanto da medici qualificati ed in ambiente ospedaliero (preferibilmente in reparti oncologici).