

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VELOS 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 7,5 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 10 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 12,5 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 15 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 17,5 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 22,5 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 25 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 27,5 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
VELOS 30 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VELOS 2,5 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,33 ml contiene 2,5 mg di metotrexato.  
VELOS 7,5 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,30 ml contiene 7,5 mg di metotrexato.  
VELOS 10 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,40 ml contiene 10 mg di metotrexato.  
VELOS 12,5 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,31 ml contiene 12,5 mg di metotrexato.  
VELOS 15 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,38 ml contiene 15 mg di metotrexato.  
VELOS 17,5 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,44 ml contiene 17,5 mg di metotrexato.  
VELOS 20 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,50 ml contiene 20 mg di metotrexato.  
VELOS 22,5 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,56 ml contiene 22,5 mg di metotrexato.  
VELOS 25 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,63 ml contiene 25 mg di metotrexato.  
VELOS 27,5 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,69 ml contiene 27,5 mg di metotrexato.  
VELOS 30 mg: Ogni siringa pre-riempita da 0,75 ml contiene 30 mg di metotrexato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita (soluzione iniettabile).

Soluzione chiara, giallo-arancio priva di particelle visibili.

Osmolarità: 280 – 320 mOsm/kg.

pH: 7.0 – 9.0.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

VELOS è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in pazienti adulti,
- forme poliartritiche di artrite idiopatica giovanile severa in fase attiva, quando la risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) è inadeguata ,
- psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave in pazienti adulti.
- malattia di Crohn da lieve a moderata, da solo o in associazione a corticosteroidi in pazienti adulti refrattari o intolleranti alle tiopurine.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

VELOS deve essere prescritto solo da medici che hanno familiarità con le varie caratteristiche del medicinale e del suo meccanismo d'azione. La somministrazione deve essere effettuata di routine da operatori sanitari. In determinati casi, se la situazione clinica lo consente, il medico curante può delegare la somministrazione per via sottocutanea al paziente stesso. In questi casi, è obbligatorio che il medico fornisca istruzioni dettagliate per la somministrazione. VELOS viene somministrato **una volta alla settimana**.

Il paziente deve essere esplicitamente informato della frequenza di somministrazione pari ad **una volta alla settimana**. È consigliabile stabilire un giorno fisso e adeguato della settimana come giorno di iniezione.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

### Posologia

#### Dosaggio in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è 7,5 mg di metotrexato **una volta alla settimana**, somministrato per via sottocutanea. In funzione dell'attività individuale della malattia e della tollerabilità del paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradualmente di 2,5 mg alla settimana. In generale la dose settimanale di 25 mg non deve essere superata. Tuttavia, dosi superiori a 20 mg/settimana sono associate ad un notevole aumento della tossicità, in particolare soppressione dell'attività del midollo osseo. La risposta al trattamento si può manifestare approssimativamente dopo 4 - 8 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

#### Dosaggio in bambini ed adolescenti sotto i 16 anni di età affetti da forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10-15 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/**una volta a settimana**, somministrata per via sottocutanea. Nei casi di refrattarietà alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/**una volta a settimana**. Tuttavia, in caso di aumento della dose, si consiglia di aumentare la frequenza di monitoraggio.

Pazienti con artrite idiopatica giovanile devono essere sempre affidati a reumatologi specializzati per il trattamento di bambini/ adolescenti.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

#### Dosaggio in pazienti affetti da psoriasi vulgaris e artrite psoriasica

Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 5-10 mg per via parenterale una settimana prima della terapia per individuare eventuali reazioni avverse idiosincrasiche. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato **una volta alla settimana**, somministrata per via sottocutanea. La dose può essere aumentata gradualmente ma, in genere, non deve mai superare una dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Dosi superiori a 20 mg alla settimana possono già essere associate ad un aumento significativo della tossicità, in particolare alla soppressione dell'attività del midollo osseo. La risposta al trattamento si può manifestare approssimativamente dopo 2-6 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

La dose deve essere aumentata secondo necessità ma, in generale, non deve superare la dose massima settimanale raccomandata, pari a 25 mg. Solo in pochi casi eccezionali, una dose maggiore potrebbe essere clinicamente giustificata, ma non deve eccedere la dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato, poiché la tossicità aumenta notevolmente.

#### Dosaggio in pazienti con malattia di Crohn:

- Terapia di induzione:  
25 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.  
La risposta al trattamento può essere prevista dopo circa 8-12 settimane.
- Terapia di mantenimento:  
15 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.

Non c'è sufficiente esperienza nella popolazione pediatrica per raccomandare VELOS nel trattamento della malattia di Crohn in questa popolazione.

#### *Popolazioni speciali*

##### Pazienti con danno renale

VELOS deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere aggiustata nel modo seguente:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
>50	100 %
20-50	50 %
<20	VELOS non deve essere utilizzato

Vedere paragrafo 4.3

##### Pazienti con compromissione epatica

Il metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, in particolare in pazienti affetti da gravi malattie del fegato, in atto o pregresse, soprattutto se dovute all'alcool. Il metotrexato è controindicato nei casi in cui la bilirubina è superiore a 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Per un elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

##### Uso in pazienti anziani

Nei pazienti anziani deve essere considerata la riduzione della dose in ragione della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati associate all'età.

##### Uso in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusioni pleuriche, asciti)

In pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione, il tempo di dimezzamento del metotrexato può aumentare fino a 4 volte, pertanto può essere necessaria una riduzione della dose o, in taluni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

##### Durata e modo di somministrazione

Il medicinale è solo monouso.

La soluzione iniettabile di VELOS può essere somministrata per via sottocutanea.

La durata complessiva del trattamento è decisa dal medico.

Per ulteriori istruzioni per l'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

Nota:

Il passaggio dal trattamento orale alla somministrazione per via parenterale può rendere necessaria una riduzione della dose in considerazione della variabilità della biodisponibilità del metotrexato dopo somministrazione orale.

La supplementazione di acido folico può essere presa in considerazione in accordo con le attuali linee guida.

### 4.3 Controindicazioni

VELOS è controindicato in caso di

- ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1,
- grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2),
- abuso di alcool,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min., vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- discrasie ematiche preesistenti quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa ,
- infezioni gravi, acute o croniche quali tubercolosi, HIV o altre sindromi da immunodeficienza,
- ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva,
- gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere chiaramente informati che la terapia deve essere effettuata **una volta alla settimana** e non tutti i giorni.

I pazienti in terapia devono essere sottoposti ad appropriati controlli in modo da individuare e valutare tempestivamente la comparsa di possibili effetti tossici o reazioni avverse. Il metotrexato deve quindi essere somministrato da solo o sotto la supervisione di medici che abbiano conoscenza ed esperienza nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa delle possibili reazioni tossiche gravi, anche fatali, il paziente deve essere adeguatamente informato dal medico sui possibili rischi e sulle misure di sicurezza raccomandate..

#### Popolazione pediatrica

L'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni non è raccomandato a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### Fertilità e riproduzione

##### Fertilità

È stato riportato che metotrexato causa oligospermia, disfunzione mestruale e amenorrea negli esseri umani, durante la terapia e per un breve periodo di tempo successivo alla cessazione della stessa e che causi compromissione della fertilità, influenzando la spermatogenesi e l'oogenesi durante il periodo della sua somministrazione. Tali effetti sembrano essere reversibili con la sospensione della terapia.

#### Teratogenicità - Rischio riproduttivo

Negli esseri umani, il metotrexato causa embriotossicità, aborto e difetti fetali. Pertanto, i possibili rischi di effetti sulla riproduzione, interruzione di gravidanza e malformazioni congenite devono essere discussi con le pazienti in età fertile (vedere paragrafo 4.6). L'assenza di gravidanza deve essere confermata prima che venga utilizzato Velos. Se vengono trattate pazienti in età sessualmente matura, devono essere utilizzati metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e successivamente per almeno sei mesi.

Per consigli sulla contraccezione per gli uomini, vedere il paragrafo 4.6.

### Esami e misure di sicurezza consigliati

#### Prima di iniziare o ricominciare dopo interruzione la terapia con metotrexato:

Conta ematica completa e differenziale, conta delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, sieroalbumina, radiografia del torace ed esami di funzionalità renale. Se clinicamente indicate, escludere la tubercolosi e l'epatite.

Durante la terapia (almeno una volta al mese per i primi sei mesi e in seguito ogni tre mesi):  
Aumentare la frequenza del monitoraggio in caso di aumento della dose.

1. Esame della bocca e della gola per individuare eventuali cambiamenti della mucosa.
2. Conta ematica completa e differenziale e conta delle piastrine. La soppressione dell'emopoiesi provocata dal metotrexato può manifestarsi improvvisamente e con dosaggi apparentemente sicuri. Una riduzione drastica della conta dei globuli bianchi o delle piastrine comporta la sospensione immediata del medicinale e l'avvio di un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere sollecitati a riferire tutti i segni e i sintomi che fanno sospettare un'infezione. Conta ematica e piastrinica devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali mielotossici (ad es. leflunomide).
3. Esami della funzionalità epatica: occorre prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere somministrato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino durante la terapia, delle anomalie negli esami della funzionalità epatica o nella biopsia epatica. Tali anomalie dovrebbero ritornare alla normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico. Non vi sono prove a sostegno dell'uso della biopsia epatica per il monitoraggio della tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche.  
Per i pazienti affetti da psoriasi, la necessità di ricorrere alla biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se gli esami chimici seriali del fegato o del propeptide del collagene di tipo III siano in grado di segnalare tempestivamente ed efficacemente l'epatotossicità. La valutazione deve essere fatta caso per caso e deve differenziarsi tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali pregresso abuso di alcool, persistente innalzamento degli enzimi epatici, storia di patologie epatiche, storia familiare di patologie epatiche ereditarie, diabete mellito, obesità, storia di esposizione significativa a farmaci o prodotti chimici epatotossici, trattamento prolungato con metotrexato o dosi cumulative di 1,5 g o più.

Controllo degli enzimi epatici nel siero: aumenti temporanei delle transaminasi fino a due o tre volte il limite superiore del valore normale sono stati riportati dai pazienti con una frequenza del 13 - 20 %. In caso di aumento costante degli enzimi epatici, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

A causa dell'effetto potenzialmente tossico sul fegato, non devono essere assunti altri medicinali epatotossici durante il trattamento con metotrexato *a meno che non siano chiaramente necessari* e il consumo di alcool deve essere evitato o notevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.5). Effettuare un attento monitoraggio degli enzimi epatici in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide). Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide).

4. La funzionalità renale deve essere monitorata mediante esami della funzionalità renale e analisi dell'urina (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).  
Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di danno renale possono verificarsi aumenti delle concentrazioni nel siero che possono portare a gravi effetti indesiderati.  
Laddove la funzionalità renale può essere compromessa (ad es. negli anziani), il monitoraggio deve essere più frequente. Un monitoraggio frequente deve essere applicato in particolare nel caso in cui siano somministrati contemporaneamente medicinali in grado di influenzare l'eliminazione del metotrexato e causare danni renali (ad es. medicinali antiinfiammatori non steroidei), o che potenzialmente possono portare alla compromissione dell'emopoiesi. Anche la disidratazione può aumentare la tossicità del metotrexato.
5. Valutazione dell'apparato respiratorio: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzionalità polmonare e, se necessario, test della funzionalità polmonare. L'interessamento polmonare richiede una diagnosi veloce e l'interruzione del metotrexato. I sintomi polmonari

(in particolare una tosse secca e non produttiva) o una polmonite non specifica che si manifesta durante la terapia con metotrexato, possono essere indicativi di una lesione potenzialmente pericolosa e richiedono l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine. Può insorgere una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica, e sono stati registrati alcuni decessi. Una volta esclusa la presenza di infezioni polmonari, la tipica patologia polmonare indotta da metotrexato nel paziente, sebbene clinicamente variabile, si presenta con febbre, tosse, dispnea, ipossiemia e infiltrati alla radiografia del torace. La compromissione polmonare richiede una diagnosi precoce e l'interruzione della terapia con metotrexato. Questa compromissione può insorgere a tutti i dosaggi utilizzati.

6. A causa del suo effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ai risultati delle vaccinazioni e influire sul risultato dei test immunologici. Occorre prestare una particolare attenzione anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad es. herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di un'eventuale attivazione. La vaccinazione con vaccini vivi non deve essere eseguita durante la terapia con metotrexato.

Nei pazienti che ricevono metotrexato a basso dosaggio possono comparire linfomi maligni, e in questo caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre iniziare una terapia citotossica.

In rari casi la somministrazione concomitante di antagonisti dei folati quali trimetoprim-sulfametossazolo ha indotto una pancitopenia megaloblastica acuta.

La dermatite da radiazioni e le scottature solari possono riapparire durante la terapia con metotrexato (reazione da richiamo). Le lesioni psoriasiche possono esacerbarsi a seguito dell'uso concomitante di radiazioni ultraviolette e metotrexato.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato. Le effusioni pleuriche e le asciti devono essere drenate prima di iniziare il trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 5.2).

La diarrea e la stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia, in caso contrario possono verificarsi enteriti emorragiche e decessi per perforazione intestinale.

Le preparazioni vitaminiche o altri medicinali che contengono acido folico, acido folinico o derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

Per il trattamento della psoriasi, il metotrexato deve essere limitato alla psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapie, ma solo quando la diagnosi è confermata da una biopsia e/o da un consulto dermatologico.

Encefalopatia/leucoencefalopatia sono state segnalate in pazienti oncologici in terapia con metotrexato e non possono essere escluse per la terapia con metotrexato in indicazioni non-oncologiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ed è da considerarsi in pratica "privo di sodio".

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

##### Alcool, medicinali epatotossici, medicinali ematotossici

La probabilità che il metotrexato induca effetti epatotossici è aumentata dal regolare consumo di alcool e dall'assunzione concomitante di altri medicinali epatotossici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) devono essere monitorati con particolare attenzione. Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di

medicinali ematotossici (ad es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina). La somministrazione concomitante di metotrexato e leflunomide può aumentare l'incidenza di pancitopenia ed epatotossicità.

Il trattamento combinato con metotrexato e retinoidi quali acitretina o etretinato aumenta il rischio di epatotossicità.

#### Antibiotici orali

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici ad ampio spettro non assorbibili, inibendo la flora batterica intestinale o sopprimendo il metabolismo batterico, possono interferire con la circolazione enteroepatica di metotrexato.

#### Antibiotici

Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, possono, in casi individuali, ridurre la clearance renale del metotrexato, provocando aumenti delle concentrazioni di metotrexato nel siero con conseguente comparsa di tossicità ematologica e gastrointestinale.

#### Medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche

Il metotrexato circolante si lega alle proteine plasmatiche e può essere sostituito da altri farmaci che si legano alle proteine quali salicilati, ipoglicemizzanti, diuretici, sulfonamidi, difenilidantoina, tetracicline, cloramfenicolo, acido p-aminobenzoico e antinfiammatori acidi, con conseguente potenziale aumento della tossicità quando utilizzati in concomitanza.

#### Probenecid, acidi organici deboli, pirazoli e agenti antinfiammatori non steroidei

Probenecid, acidi organici deboli quali diuretici dell'ansa e derivati pirazolonici (fenilbutazone), possono ridurre l'eliminazione del metotrexato con possibili concentrazioni più elevate nel siero e potenziale aumentata tossicità ematologica. La tossicità può aumentare anche quando vengono combinati insieme metotrexato a basso dosaggio e medicinali antinfiammatori non steroidei o salicilati.

#### Medicinali con reazioni avverse sul midollo osseo

In caso di trattamento con medicinali che possono essere responsabili di reazioni avverse sul midollo osseo (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), occorre prestare attenzione alla possibilità di grave compromissione dell'emopoiesi.

#### Medicinali che provocano carenza di folati

La somministrazione concomitante di medicinali che provocano carenza di folati (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo) può provocare un aumento della tossicità del metotrexato. È quindi consigliata una particolare attenzione alle carenze di acido folico preesistenti.

L'uso di protossido di azoto potenzia l'effetto del metotrexato sui folati, determinando un aumento di tossicità come mielosoppressione e stomatite severe e impreviste. Mentre questo effetto può essere ridotto somministrando folinato di calcio, l'uso concomitante deve essere evitato.

#### Prodotti che contengono acido folico o folinico

Le preparazioni vitaminiche o altri prodotti che contengono acido folico, acido folinico o loro derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

#### Altri medicinali antireumatici

In generale non è prevedibile un aumento degli effetti tossici del metotrexato quando VELOS viene somministrato contemporaneamente ad altri medicinali antireumatici (ad es. sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

#### Sulfasalazina

Solo in rari casi individuali osservati in studi clinici, l'inibizione della sintesi dell'acido folico indotta da sulfasalazina somministrata in concomitanza con metotrexato ha provocato un aumento dell'efficacia del metotrexato e conseguentemente un maggior numero di effetti indesiderati.

### Mercaptopurina

Il metotrexato aumenta i livelli di mercaptopurina nel plasma. La combinazione di metotrexato e mercaptopurina può quindi richiedere un aggiustamento del dosaggio.

### Inibitori di pompa protonica

Una somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica quali omeprazolo o pantoprazolo può portare ad interazioni. La somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha portato ad una ritardata eliminazione del metotrexato per via renale. La combinazione con pantoprazolo ha fatto registrare un caso di inibizione dell'eliminazione per via renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con mialgia e tremore.

### Teofillina

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorati se utilizzata in concomitanza con il metotrexato.

### Bevande contenenti caffeina o teofillina

Un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bibite contenenti caffeina, tè nero) deve essere evitato durante la terapia con metotrexato.

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

### Donne in età fertile/contraccezione per le donne

È assolutamente necessario che durante la terapia con metotrexato le pazienti evitino il concepimento e che si faccia uso di efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 4.4). Prima di iniziare la terapia, le donne in età fertile devono essere informate in merito al rischio di malformazioni associate al metotrexato e deve essere esclusa con certezza la possibilità di una gravidanza in atto tramite l'impiego di misure adeguate, ad esempio con l'esecuzione di un test di gravidanza. Durante il trattamento, i test di gravidanza devono essere ripetuti come clinicamente richiesto (ad esempio dopo qualsiasi intervallo nella contraccezione). Le pazienti con potenziale riproduttivo devono essere informate in merito alla prevenzione e alla pianificazione della gravidanza.

### Contraccezione nei pazienti di sesso maschile

Non è noto se il metotrexato sia presente nel liquido seminale. Alcuni studi sugli animali hanno mostrato che il metotrexato è genotossico, tale che il rischio di effetti genotossici sulle cellule spermatiche non può essere completamente escluso. L'evidenza clinica limitata non indica un aumento del rischio di malformazioni o di aborto spontaneo a seguito dell'esposizione paterna a metotrexato a basso dosaggio (inferiore a 30 mg/settimana). Per dosi più elevate, non vi sono dati sufficienti per stimare i rischi di malformazioni o di aborto spontaneo a seguito dell'esposizione paterna.

A titolo precauzionale, si raccomanda ai pazienti di sesso maschile sessualmente attivi o alle loro partner di utilizzare metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 6 mesi dopo la cessazione dell'assunzione di metotrexato. Gli uomini non devono donare il liquido seminale durante la terapia e nei 6 mesi successivi alla sospensione della terapia con metotrexato.

### Gravidanza

Il metotrexato è controindicato durante la gravidanza nelle indicazioni non oncologiche (vedere paragrafo 4.3). Qualora la gravidanza dovesse verificarsi durante il trattamento o nei sei mesi successivi al trattamento con metotrexato, è necessario consultare un medico riguardo al rischio di effetti dannosi sul bambino associati al trattamento ed eseguire esami ecografici per confermare lo sviluppo normale del feto.



Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere paragrafo 5.3). Negli esseri umani, il metotrexato ha mostrato di essere teratogeno con segnalazioni di morte fetale, aborti spontanei e/o anomalie congenite (ad esempio, craniofacciali, cardiovascolari, del sistema nervoso centrale e a carico degli arti).

Il metotrexato è un potente teratogeno umano, con un aumentato rischio di aborti spontanei, restrizione della crescita intrauterina e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

- Sono stati segnalati aborti spontanei nel 42,5 % delle donne in gravidanza esposte al trattamento con metotrexato a basso dosaggio (inferiore a 30 mg/settimana), a fronte di un tasso riportato del 22,5 % in pazienti affette dalla medesima malattia trattate con farmaci diversi dal metotrexato.
- Si sono verificati casi di gravi difetti alla nascita nel 6,6 % dei nati vivi nelle donne esposte al trattamento con metotrexato a basso dosaggio (inferiore a 30 mg/settimana) durante la gravidanza, a fronte di circa il 4 % dei nati vivi in pazienti affette dalla medesima malattia trattate con farmaci diversi dal metotrexato.

Non sono disponibili dati sufficienti in merito all'esposizione al metotrexato in dosaggi superiori a 30 mg/settimana durante la gravidanza, ma sono previsti tassi più elevati di aborti spontanei e di malformazioni congenite.

Quando la somministrazione del metotrexato è stata sospesa prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale.

#### Allattamento

Il metotrexato viene secreto nel latte materno. A causa di possibili reazioni avverse gravi nel neonato, il metotrexato è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

#### Fertilità

Il metotrexato influisce sulla spermatogenesi e sull'oogenesi e può ridurre la fertilità. Negli esseri umani, è stato segnalato che il metotrexato causa oligospermia, disfunzione mestruale e amenorrea. Nella maggior parte dei casi, questi effetti sembrano essere reversibili dopo la sospensione della terapia.

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le donne che desiderano iniziare una gravidanza di consultare un centro di consulenza genetica possibilmente prima di iniziare la terapia, e agli uomini di informarsi sulle possibilità di conservare lo sperma prima di iniziare la terapia.

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

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali stanchezza (comune) e capogiri (non comune); VELOS altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari.

I pazienti devono essere istruiti alla cautela quando iniziano il trattamento con VELOS e se tali effetti li riguardano, di evitare compiti potenzialmente pericolosi quali guidare veicoli e utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più rilevanti sono la soppressione dell'emopoiesi ed i disturbi gastrointestinali.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza sono utilizzati i seguenti titoli:

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).

#### Tumori benigni, maligni e non specificate (cisti e polipi compresi).

Molto raro: Linfoma (vedere la "descrizione" sottostante).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comune: pancitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, gravi depressioni del midollo osseo, disturbi linfoproliferativi (vedere la “descrizione” sottostante)

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diabete mellito scompensato.

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: vertigini, confusione, depressione.

Molto raro: compromissione della vista, dolore, astenia muscolare o parestesia agli arti, cambiamenti del gusto (gusto metallico), convulsioni, meningismo, paralisi.

Non nota: leucoencefalopatia

#### Patologie dell'occhio

Raro: disturbi visivi.

Molto raro: retinopatia.

#### Patologie cardiache

Raro: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

#### Patologie vascolari

Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia. I sintomi che indicano una lesione polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca e non produttiva, respiro corto e febbre.

Raro: fibrosi polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii*, respiro corto e asma bronchiale, effusione pleurica.

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito.

Comune: ulcere orali, diarrea.

Non comune: faringite, enterite, vomito.

Raro: ulcere gastrointestinali.

Molto raro: ematemesi, emorragia, megacolon tossico.

#### Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: transaminasi elevate.

Non comune: cirrosi, fibrosi e steatosi epatica, riduzione della albumina serica.

Raro: epatite acuta.

Molto raro: insufficienza epatica.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema, eritema, prurito.

Non comune: fotosensibilizzazione, perdita di capelli, aumento di noduli reumatici, herpes zoster, vasculite, eruzioni erpetiformi della pelle, orticaria.

Raro: maggiore pigmentazione, acne, ecchimosi.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), alterazioni della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia.

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Non nota: Osteonecrosi della mandibola/mascella (secondaria ai disturbi linfoproliferativi)

#### Patologie renali e urinarie

Non comune: infiammazione e ulcera della vescica urinaria, compromissione renale, disturbi della minzione.

Raro: insufficienza renale, oliguria, anuria, disturbi elettrolitici.

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: infiammazione e ulcera della vagina.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, disturbi mestruali, perdite vaginali.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: reazioni allergiche, shock anafilattico, vasculite allergica, febbre, congiuntivite, infezione, sepsi, ritardo di cicatrizzazione delle ferite, ipogammaglobulinemia.

Molto raro: danni locali (formazione di ascessi sterili, lipodistrofia) al sito di iniezione in seguito alla somministrazione intramuscolare o sottocutanea.

La comparsa e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal dosaggio e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché effetti indesiderati gravi possono manifestarsi anche a basso dosaggio, è indispensabile che i pazienti siano monitorati dal medico ad intervalli brevi e regolari.

La somministrazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali regredite nel corso della terapia.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfoma/disturbi linfoproliferativi: sono stati segnalati casi individuali di linfoma e di altri disturbi linfoproliferativi che sono diminuiti in una serie di casi una volta interrotto il trattamento con metotrexato.

#### 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema emopoietico.

#### Misure di intervento in caso di sovradosaggio

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

Nei casi di sovradosaggio accidentale, una dose di folinato di calcio pari o superiore alla dose tossica di metotrexato deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare entro un'ora, seguita da ulteriori dosi fino ad ottenere livelli di metotrexato nel siero inferiori a  $10^{-7}$  mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massiccio, possono essere necessari idratazione e alcalinizzazione urinaria per prevenire la precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dato prova di un miglioramento nell'eliminazione del metotrexato. È stata riportata un'efficace eliminazione del metotrexato con un'emodialisi intermittente acuta utilizzando un dializzatore ad alto flusso.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi dell'acido folico, Codice ATC: L01BA01

Medicinale antireumatico per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile. Agente immunomodulante e anti-infiammatorio per il trattamento della malattia di Crohn.

### Meccanismo di azione

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici conosciuti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrotolato reductasi e quindi inibisce la sintesi del DNA. Tuttavia, non è ancora stato chiarito se l'efficacia del metotrexato nella cura di psoriasi, artrite psoriasica, poliartrite cronica e malattia di Crohn, sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in che misura un aumento della concentrazione di adenosina extracellulare indotto da metotrexato nei siti di infiammazione contribuisca ad ottenere questi effetti.

Le linee guida cliniche internazionali indicano l'uso del metotrexato come trattamento di seconda scelta per pazienti affetti da malattia di Crohn che sono intolleranti o non hanno risposto al trattamento di prima linea con agenti immunomodulanti come azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP).

Gli eventi avversi osservati negli studi condotti con metotrexato per la malattia di Crohn a dosi cumulative non hanno mostrato un profilo di sicurezza del metotrexato diverso da quello già noto. Pertanto, con l'uso del metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn devono essere adottate cautele simili a quelle previste per le altre indicazioni del metotrexato nelle malattie reumatiche e non reumatiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di metotrexato somministrato per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare è simile e vicina al 100 %.

### Distribuzione

Circa il 50 % di metotrexato è legato alle proteine del siero. Dopo essere stato distribuito nei vari tessuti corporei, alte concentrazioni sotto forma di poliglutammati si trovano soprattutto in fegato, reni e milza in particolare, dove possono rimanere per settimane o mesi. Se somministrato a bassi dosaggi, solo piccole quantità di metotrexato passano nel liquor.

### Biotrasformazione

Circa il 10 % della dose di metotrexato somministrato è metabolizzato dal fegato. Il metabolita principale è 7-idrossimetotrexato.

### Eliminazione

L'escrezione avviene principalmente per via renale come metotrexato immodificato, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5-20 % di metotrexato e l'1-5% di 7-idrossimetotrexato sono eliminati per via biliare. Il circolo enteropatico è intenso.

L'emivita del prodotto è mediamente di 6 – 7 ore, ma con notevole variabilità (3-17 ore). Il tempo di emivita può aumentare fino a 4 volte in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusione pleurica, asciti).

### *Popolazioni particolari*

L'eliminazione è notevolmente ritardata in caso di insufficienza renale, mentre non è nota in caso di insufficienza epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali dimostrano che il metotrexato compromette la fertilità, è embriotossico, fetotossico e teratogeno. Il metotrexato è mutageno *in vivo* e *in vitro*. Poiché non sono stati condotti studi formali di carcinogenesi e gli studi sulla tossicità cronica nei roditori non sono adeguati, il metotrexato è considerato **non classificabile** relativamente alla sua carcinogenicità sugli esseri umani.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio  
Idrossido di sodio per aggiustare il pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Conservare le siringhe pre-riempire nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### Natura del contenitore:

Siringhe preriempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione fisso e tappo di protezione rigida. Tappo per lo stantuffo in clorobutile (tipo I) e aste dello stantuffo in plastica inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa. <Le siringhe pre-riempite sono dotate di un sistema di sicurezza che aiuta a prevenire ferite dovute alla puntura dell'ago.>

#### Confezioni:

Metotrexato siringhe pre-riempite contengono 0.33 ml (2.5 mg), 0.30 ml (7.5 mg), 0.40 ml (10 mg), 0.31 ml (12.5 mg), 0.38 ml (15 mg), 0.44 ml (17.5 mg), 0.50 ml (20 mg), 0.56 ml (22.5 mg), 0.63 ml (25 mg), 0.69 ml (27.5 mg), 0.75 ml (30 mg) soluzione e sono disponibili in confezioni da 1 o 4 siringhe <con tamponi imbevuti di alcool>.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

La manipolazione e lo smaltimento devono avvenire come per altre preparazioni citotossiche in conformità alla normativa locale vigente. Il personale sanitario in stato di gravidanza deve astenersi dal manipolare e/o somministrare VELOS.

Il metotrexato non deve venire a contatto con la pelle o le mucose. In caso di contaminazione, l'area colpita deve essere immediatamente sciacquata con abbondante acqua.

Solo monouso.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per gli agenti citotossici.

### **Istruzioni per l'uso sottocutaneo**

I siti di iniezione più appropriati sono:

- parte superiore della coscia,
- addome, esclusa l'area periombelicale.

1. Pulire l'area che circonda il sito di iniezione scelto <(ad es. con l'uso del tampone imbevuto di alcool)>.
2. Togliere il cappuccio di protezione in plastica tenendolo diritto.
3. Formare una plica della cute pizzicando delicatamente l'area del sito di iniezione.
4. La plica deve essere mantenuta fino a che la siringa non viene rimossa dalla pelle dopo l'iniezione.
5. Per evitare la perdita di medicinale quando si usano siringhe pre-riempite, non espellere la bolla d'aria dalla siringa prima dell'iniezione.
6. Inserire completamente l'ago nella cute con un angolo di 90 gradi.
7. Iniettare il liquido sottocute premendo lentamente lo stantuffo fino in fondo alla siringa.
8. Estrarre la siringa dalla cute mantenendo un'inclinazione dell'ago di 90 gradi. Se la siringa è dotata di un sistema di sicurezza, tenere il dito sull'asta dello stantuffo durante la rimozione della siringa.
9. *Siringhe pre-riempite con sistema di sicurezza*: orientando l'ago verso l'esterno rispetto a voi e agli altri, attivare il sistema di sicurezza premendo con decisione lo stantuffo. Il manicotto di protezione coprirà automaticamente l'ago e si sentirà un "click" che conferma l'attivazione della protezione.

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

Difa Cooper S.p.A.  
Via Milano 160, 21042, Caronno Pertusella (VA)

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

AIC n. 044253019 – 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 2,5 mg/0,33 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253021 – 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 2,5 mg/0,33 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253033 – 7,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 7,5 mg/0,30 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253045 – 7,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 7,5 mg/0,30 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253058 – 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 10 mg/0,40 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253060 – 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 10 mg/0,40 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253072 – 12,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 12,5 mg/0,31 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253084 – 12,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 12,5 mg/0,31 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253096 – 15 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 15 mg/0,38 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253108 – 15 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 15mg/0,38 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253110 – 17,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 17,5 mg/0,44 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253122 – 17,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 17,5 mg/0,44 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253134 – 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 20 mg/0,50 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253146 – 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 20 mg/0,50 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253159 – 22,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 22,5 mg/0,56 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253161 – 22,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 22,5 mg/0,56 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253173 – 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 25 mg/0,63 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253185 – 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 25 mg/0,63 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253197 – 27,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 27,5 mg/0,69 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253209 – 27,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 27,5 mg/0,69 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253211 – 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 1 siringa preriempita da 30 mg/0,75 ml con tampone imbevuto con alcol.

AIC n. 044253223 – 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. 4 siringhe preriempite da 30 mg/0,75 ml con tampone imbevuto con alcol.

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

14/05/2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco