

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREXODEM 20 mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di metotrexato (sotto forma di 21,94 mg di metotrexato disodico).

Il medicinale contiene 4,13 mg/ml di sodio (0,18 mmol/ml di sodio).

1 siringa preriempita **con** 1 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita **con** 1,25 ml di soluzione iniettabile contiene 25 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita **con** 1,5 ml di soluzione iniettabile contiene 30 mg di metotrexato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita.

Soluzione iniettabile limpida di colore giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Artrite reumatoide nei pazienti adulti.
- Forme poliartriche di grave artrite idiopatica giovanile (AIG) attiva, a seguito di una risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Grave psoriasi recalcitrante invalidante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave nei pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avviso importante con riferimento al dosaggio di metotrexato

Metotrexato per la terapia delle malattie reumatiche o delle malattie cutanee deve essere usato solo una volta alla settimana. La somministrazione non corretta di metotrexato può provocare gravi effetti avversi, incluso un decorso fatale. Si prega di leggere questo paragrafo dell'RCP con molta attenzione.

TREXODEM deve esser prescritto unicamente da medici esperti delle diverse caratteristiche del medicinale e la sua modalità d'azione. TREXODEM è somministrato tramite iniezione una volta a settimana.

Si deve informare esplicitamente il paziente che TREXODEM viene somministrato **solo una volta alla settimana**.

Si consiglia, pertanto, di specificare il giorno della settimana che sarà il "giorno dell'iniezione".

Dose nei pazienti con artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta a settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. In relazione all'attività della malattia e alla tollerabilità dimostrate dal singolo paziente, la dose iniziale può essere aumentata. Non si deve superare, tuttavia, la dose settimanale di 25 mg.

Inoltre, dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità ed in particolare della soppressione midollare. La risposta al trattamento si manifesta dopo circa 4-8 settimane. Una volta raggiunti i risultati terapeutici desiderati, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento efficace più bassa possibile.

Dose nei bambini e adolescenti con forme poliarticolari di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è 10-15 mg/m² di superficie corporea/settimana. Nei casi refrattari al trattamento, la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m² di superficie corporea/settimana. Tuttavia, se si somministra una dose più elevata, si devono intensificare i controlli.

Data l'esiguità dei dati disponibili in merito alla somministrazione e.v. nei bambini e negli adolescenti, la somministrazione parenterale deve limitarsi all'iniezione sottocutanea e intramuscolare.

I pazienti con AIG devono sempre essere indirizzati ad un'unità di reumatologia specializzata nel trattamento dei bambini/adolescenti.

L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa dei dati insufficienti sull'efficacia e la sicurezza in questo gruppo di soggetti (vedere il paragrafo 4.4).

Dose nei pazienti con forme gravi di psoriasi volgare e artrite psoriasica

Prima dell'inizio della terapia si raccomanda di somministrare per via parenterale una dose di prova di 5-10 mg per individuare eventuali reazioni avverse di natura idiosincratca. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta a settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa.

La dose deve essere aumentata gradualmente, ma non deve superare, in generale, il dosaggio massimo settimanale di 25 mg di metotrexato. Dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità ed in particolare della soppressione midollare. In genere si può prevedere che la risposta al trattamento si manifesti dopo circa 2-6 settimane. Una volta raggiunti i risultati terapeutici desiderati il dosaggio deve essere ridotto gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento efficace più bassa possibile.

La dose deve essere aumentata secondo necessità, ma non deve superare, in generale, il dosaggio massimo settimanale di 25 mg. In alcuni casi eccezionali può essere clinicamente giustificata una dose superiore, ma non deve essere superata la dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato poiché la tossicità potrebbe aumentare significativamente.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

TREXODEM deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. La dose deve essere corretta come segue:

% della dose da somministrare

Clearance della creatinina (ml/minuto)

> 50 100%

20-50 50%

< 20 TREXODEM non deve essere somministrato.

Il metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, se non evitato, nei pazienti con malattia epatica pregressa o in corso, specialmente se indotta dall'abuso di alcool. Il metotrexato è controindicato se i livelli di bilirubina sono superiori a 5 mg/dl (85,5 µmol/l), vedere paragrafo 4.3.

Anziani

Nei pazienti anziani si deve considerare una riduzione del dosaggio, a causa della ridotta funzionalità epatica e renale e della minore riserva di folati tipiche dell'età avanzata.

Uso nei pazienti con distribuzione nel "terzo spazio" (versamento pleurico, ascite)

Poiché nei pazienti che presentano una distribuzione nel terzo spazio l'emivita di metotrexato può essere prolungata fino a 4 volte i valori normali, potrebbe essere necessario ridurre la dose o, in alcuni casi, sospendere del tutto la somministrazione di metotrexato (vedere i paragrafi 5.2 e 4.4).

Durata e modalità della somministrazione

Medicinale monouso.

TREXODEM soluzione iniettabile può essere somministrato tramite iniezione intramuscolare, endovenosa o sottocutanea (nei bambini e negli adolescenti solo tramite iniezione sottocutanea o intramuscolare).

Negli adulti, la somministrazione per endovena deve avvenire sotto forma d'iniezione in bolo.

Vedere anche il paragrafo 6.6.

La durata complessiva del trattamento è stabilita dal medico curante.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso.

Utilizzare solamente soluzioni limpide e praticamente prive di particelle.

Evitare qualsiasi contatto di metotrexato con la pelle e le mucose! In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere sciacquate immediatamente con abbondante acqua! Vedere il paragrafo 6.6.

La terapia con TREXODEM nell'artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, psoriasi volgare grave e artrite psoriasica, è da intendersi a lungo termine.

Artrite reumatoide

Nei pazienti con artrite reumatoide si può prevedere una risposta al trattamento dopo 4-8 settimane. I sintomi possono ripresentarsi alla sospensione della terapia.

Forme gravi di psoriasi volgare e di artrite psoriasica

In genere la risposta al trattamento si manifesta dopo 2-6 settimane. La terapia può quindi essere continuata o interrotta in funzione del quadro clinico e delle variazioni dei risultati degli esami di laboratorio.

Nota:

Nel passaggio dalla somministrazione orale alla somministrazione per via parenterale, può essere necessario effettuare una riduzione del dosaggio a causa della variabilità della biodisponibilità del metotrexato dopo la somministrazione orale.

Secondo quanto riportato nelle linee guida correnti, può essere indicata l'assunzione di acido folico o acido folinico.

4.3 Controindicazioni

TREXODEM è controindicato nel caso di:

- ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- compromissione epatica grave, se i valori di bilirubina sierica sono superiori a 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vedere anche paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- Danno renale grave (clearance della creatinina < 220 ml/minuto, o valori di creatinina sierica oltre i 2 mg/dl) (vedere anche paragrafo 4.2 e 4.4)
- Discrasia ematica pre-esistente quale ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Immunodeficienza
- Gravi infezioni acute o croniche quali tubercolosi e HIV,
- Stomatite, ulcere del cavo orale e accertata patologia ulcerosa gastrointestinale in fase attiva.
- Gravidanza, allattamento (vedere anche paragrafo 4.6).
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato con chiarezza che la terapia deve essere somministrata **una volta la settimana** e non tutti i giorni.

La somministrazione non corretta di metotrexato può provocare gravi effetti indesiderati, tra cui alcuni potenzialmente letali. Il personale sanitario e i pazienti devono essere istruiti in modo chiaro.

I pazienti in terapia con TREXODEM devono essere costantemente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di un effetto tossico del farmaco o eventuali eventi avversi. Il metotrexato, pertanto, deve essere somministrato solamente da, o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate anche nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o persino fatali, i pazienti devono essere informati dal medico in maniera completa dei rischi (inclusi segni e sintomi precoci di tossicità) e delle misure di sicurezza raccomandate. I pazienti devono essere informati circa la necessità di consultare immediatamente il medico se si verificano sintomi di intossicazione e circa il necessario monitoraggio successivo dei sintomi di intossicazione (comprese periodiche analisi di laboratorio).

Dosi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi ad un significativo aumento della tossicità ed in particolare della soppressione midollare.

È stato documentato che nell'uomo il metotrexato causa una compromissione della fertilità, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la conclusione della stessa. Inoltre, può avere effetti embriotossici ed indurre aborti e malformazioni fetali. Pertanto, è necessario che i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione siano discussi con i pazienti di sesso femminile e maschile in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

Si raccomanda che i maschi trattati con metotrexato non procreino durante il trattamento e per almeno i 6 mesi successivi. Poiché il trattamento con metotrexato può causare disturbi gravi e forse irreversibili della spermatogenesi, i pazienti maschi devono informarsi circa la possibilità di conservare il seme prima di iniziare la terapia.

Il contatto di metotrexato con la pelle e le mucose deve essere evitato. In caso di contaminazione le parti interessate devono essere sciacquate con abbondante acqua.

Controlli e misure di sicurezza raccomandati:

Prima di iniziare o di riprendere la terapia dopo un periodo di pausa:

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

Durante la terapia (settimanalmente nelle prime due settimane, poi ogni due settimane per il mese successivo; in seguito, a seconda della conta leucocitaria e della stabilità del paziente, almeno una volta al mese durante i successivi sei mesi e quindi almeno ogni tre mesi):

Quando il farmaco viene somministrato ad un dosaggio più elevato, si deve valutare la possibilità d'intensificare i controlli. In particolare i pazienti anziani devono essere esaminati a brevi intervalli per i primi segni di tossicità.

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

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

La depressione ematopoietica indotta da metotrexato può manifestarsi in maniera improvvisa e a dosi apparentemente sicure. Nell'eventualità di qualsiasi calo significativo della conta piastrinica o leucocitaria, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e istituire un'adeguata terapia di supporto. Ai pazienti deve inoltre essere indicato di riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi associabili alla presenza di un'infezione. Nei soggetti sottoposti a concomitante terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere effettuati attenti controlli della conta ematica e piastrinica.

Nel corso di una terapia a lungo termine con metotrexato devono essere effettuate biopsie del midollo osseo.

Test di funzionalità epatica:

È necessario prestare particolare attenzione alla manifestazione di un'eventuale tossicità epatica. Non avviare oppure interrompere il trattamento in caso di presenza o di sviluppo in corso di terapia, di alterazioni dei

risultati degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica. Solitamente tali alterazioni rientrano nei parametri di normalità entro due settimane: dopodiché, il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico.

Aumenti transitori delle transaminasi da due a tre volte i valori standard sono indicati con una frequenza del 13-20% dei pazienti. Persistenti anomalie degli enzimi associati al fegato e/o una diminuzione dell'albumina sierica possono essere indicativi di grave epatotossicità.

La diagnostica enzimatica non consente alcuna previsione attendibile dello sviluppo di epatotossicità morfologicamente identificabile: anche in caso di transaminasi normali, può essere presente fibrosi epatica identificabile solo istologicamente o, più raramente, anche epatocirrosi.

Le indicazioni per il trattamento delle patologie reumatiche non presentano evidenze a sostegno dell'impiego della biopsia epatica ai fini del monitoraggio dell'epatotossicità. Nei pazienti con psoriasi la necessità di una biopsia epatica prima o durante la terapia è controversa. È necessario inoltre effettuare ulteriori ricerche per stabilire se i test ematochimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III sono in grado di individuare un'eventuale epatotossicità. La valutazione deve distinguere tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali storia clinica di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e storia clinica d'esposizione a prodotti chimici o farmaci epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.

Nell'eventualità di un aumento costante degli enzimi epatici, deve essere considerata la possibilità di ridurre il dosaggio o interrompere la terapia.

A causa dei potenziali effetti tossici di metotrexato a carico del fegato, durante la terapia non devono essere somministrati altri farmaci che possono compromettere la funzionalità epatica, *a meno che non sia chiaramente necessario*, e deve inoltre essere evitato o fortemente ridotto il consumo di alcol (vedere il paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci epatotossici (per esempio leflunomide) è necessario effettuare un controllo più rigoroso degli enzimi epatici. Le medesime precauzioni devono essere assunte nel caso di somministrazione concomitante di medicinali ematotossici.

Maggiore cautela deve essere generalmente adottata nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, poiché in casi isolati durante la terapia con metotrexato si è sviluppata epatocirrosi senza aumento intermittente delle transaminasi.

3. Monitorare la funzionalità renale mediante test della funzionalità renale e analisi delle urine.

Se la creatinina sierica aumenta, la dose deve essere ridotta. Con valori di creatinina sierica superiori a 2 mg/dl, non deve essere effettuato alcun trattamento con metotrexato.

Poiché metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in presenza di compromissione della funzionalità renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni, che può provocare gravi reazioni avverse. Nei casi di possibile compromissione della funzionalità renale (per esempio nei pazienti anziani) è necessario effettuare un monitoraggio più frequente, in particolare, quando si somministrano in concomitanza farmaci che influenzano l'eliminazione di metotrexato, i quali possono causare un danno renale (per esempio i farmaci antinfiammatori non steroidei) o che possono potenzialmente indurre disturbi ematopoietici. In presenza di fattori di rischio, come la compromissione della funzionalità renale - anche borderline - la somministrazione concomitante di antiflogistici non steroidei non è raccomandata. Anche la disidratazione può intensificare la tossicità di metotrexato.

4. Apparato respiratorio: interrogare il paziente per quanto riguarda possibili disfunzioni polmonari, se necessario effettuando test di funzionalità polmonare

Possono verificarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica e sono stati inoltre segnalati decessi. 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 e deve essere loro indicato di contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea.

Nei soggetti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate delle indagini complete (tra cui la radiografia del torace) per escludere la presenza d'infezioni e tumori. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal farmaco, iniziare la terapia con cortisonici e interrompere la somministrazione del metotrexato.

Le malattie polmonari indotte da metotrexato non sono state sempre completamente reversibili.

La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del trattamento con metotrexato. Le malattie polmonari indotte da metotrexato, come la polmonite, possono insorgere in maniera acuta in qualsiasi momento della terapia, non sono state sempre completamente reversibili e sono state segnalate già a tutti i dosaggi (comprese le basse dosi di 7,5 mg/settimana).

Durante la terapia con metotrexato possono svilupparsi infezioni opportunistiche, tra cui la polmonite da *Pneumocystis carinii*, che può avere un decorso fatale. Se un paziente presenta sintomi polmonari, deve essere presa in considerazione la possibilità di polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Si raccomanda particolare cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità polmonare.

Si raccomanda particolare cautela anche in presenza di infezioni croniche inattive (per esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C), a causa di una possibile attivazione.

5. A causa del suo effetto sul sistema immunitario, metotrexato può compromettere la risposta alle vaccinazioni e alterare i risultati dei test immunologici.

La vaccinazione concomitante con vaccini vivi non deve pertanto essere effettuata.

6. Nei pazienti che assumono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni; nel qual caso il trattamento con metotrexato deve essere interrotto. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario avviare una terapia citotossica.

Nei pazienti con accumulo patologico di liquido nelle cavità del corpo ("terzo spazio"), come ascite o versamento pleurico, l'emivita di eliminazione plasmatica di metotrexato è prolungata. I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.

I disturbi che causano disidratazione, come vomito, diarrea, stomatite, possono aumentare la tossicità di metotrexato, a causa dei livelli elevati dell'agente. In questi casi l'uso di metotrexato deve essere interrotto fino alla cessazione dei sintomi.

È importante identificare i pazienti con possibili aumenti dei livelli di metotrexato entro 48 ore dopo la terapia, altrimenti la tossicità di metotrexato può essere irreversibile.

La diarrea e la stomatite ulcerativa possono essere effetti tossici del farmaco e ne richiedono la sospensione onde evitare la comparsa d'enterite emorragica e il decesso conseguente alla perforazione intestinale.

Se si verificano ematemesi, colorazione nera delle feci o presenza di sangue nelle feci, la terapia deve essere interrotta.

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

7. L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato a causa delle insufficienti esperienze sull'uso del farmaco in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2)

In corso di trattamento con metotrexato possono ricomparire dermatite da radioterapia e lesioni simili a scottature solari (fenomeno del *radiation recall*). L'applicazione di raggi UV durante la somministrazione di metotrexato può aggravare le lesioni psoriasiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol sodio (23 mg) per dose settimanale ovvero è sostanzialmente privo di sodio.

Prima della somministrazione di TREXODEM è necessario confermare l'assenza di gravidanza. Metotrexato causa embriotossicità, aborto e malformazioni fetali nell'uomo. Metotrexato compromette la spermatogenesi e l'ovogenesi durante il periodo della sua somministrazione, il che può causare una riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili all'atto della sospensione della terapia. Durante il trattamento e almeno per i sei mesi successivi uomini e donne devono adottare una contraccezione efficace. I possibili rischi di effetti sulla riproduzione devono essere discussi con i pazienti in età fertile e i loro partner devono essere informati adeguatamente (vedere il paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli esperimenti animali, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati contemporaneamente ai pazienti affetti da artrite reumatoide, gli effetti collaterali non sono aumentati. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci, quindi, può essere continuato in corso di terapia con metotrexato a basse dosi, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

Il consumo regolare di alcool e la somministrazione di altri farmaci epatotossici aumentano la probabilità di effetti epatotossici indotti dal metotrexato.

I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente epatotossici ed ematotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere sottoposti a rigorosa sorveglianza per via di un potenziale aumento dell'epatotossicità. È indispensabile, inoltre, che durante la somministrazione di TREXODEM sia evitato il consumo di alcolici.

La somministrazione di altri prodotti medicinali ematotossici (per esempio metamizolo) aumenta la probabilità di gravi effetti ematotossici di metotrexato.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, farmaci anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita del 5-fluorouracile).

Farmaci quali salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetraciclina, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico influiscono sul legame tra metotrexato e albumina sierica, accrescendo in tal modo la biodisponibilità (incremento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici leggeri possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguente innalzamento indiretto della dose.

Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, in casi singoli possono ridurre la clearance renale del metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del farmaco con la manifestazione contemporanea di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo, come pure 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 la soppressione del metabolismo batterico.

In caso di (pre-)trattamento con farmaci con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), si deve considerare il rischio di disturbi marcati del sistema emopoietico durante la terapia con metotrexato.

La somministrazione concomitante di farmaci con potenziale effetto antifolico (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo) può portare ad un aumento della tossicità del metotrexato, per cui il farmaco deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con deficit di acido folico. D'altro canto, la somministrazione contemporanea di farmaci 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 TREXODEM con altri farmaci antireumatici (per esempio sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) non lascia generalmente prevedere un aumento della tossicità del metotrexato.

Benché l'uso concomitante di sulfasalazina possa accrescere l'efficacia del metotrexato giacché la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico, con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati, questi sono stati osservati soltanto in singoli pazienti in vari studi.

La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica, come omeprazolo o pantoprazolo, può causare interazioni: la somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha provocato un ritardo nell'eliminazione renale di metotrexato. In associazione con pantoprazolo, in un caso è stata segnalata un'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato, con insorgenza di mialgia e tremore.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante con metotrexato è bene tenere sotto controllo la concentrazione di teofillina nel sangue.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'efficacia del trattamento potrebbe essere ridotta dalle possibili interazioni tra il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina. L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può accrescere il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce un aumento dei livelli plasmatici di mercaptopurine, pertanto, l'uso concomitante di tali sostanze potrebbe richiedere la correzione della dose.

Soprattutto in caso d'interventi di chirurgia ortopedica, in cui il rischio d'infezioni è elevato, si impone cautela nell'associazione del metotrexato con agenti immunomodulanti.

Gli anestetici basati su protossido di azoto potenziano l'effetto di metotrexato sul metabolismo dell'acido folico e provocano mielosoppressione e stomatite gravi e imprevedibili. Questo effetto può essere ridotto con la somministrazione di folinato di calcio.

Colestiramina può aumentare l'eliminazione non-renale di metotrexato, interrompendo la circolazione enteroepatica.

È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato nell'associazione con agenti citostatici.

La radioterapia durante l'uso di metotrexato può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli o delle ossa. In conseguenza del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti della vaccinazione e dei test immunologici (procedure immunologiche per il rilevamento della reazione immunitaria): durante la terapia con metotrexato, quindi, non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

TREXODEM è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre (vedere il paragrafo 5.3). Il metotrexato ha dimostrato altresì un effetto teratogeno nell'uomo; sono stati segnalati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. La somministrazione ad un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha fatto registrare un'aumentata incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico delle estremità). Quando la somministrazione del metotrexato è stata sospesa prima del concepimento, sono state riportate gravidanze con un decorso normale.

Nelle donne in età fertile la possibilità di una gravidanza in atto deve essere esclusa con certezza tramite l'impiego di misure adeguate ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia. È necessario che durante la somministrazione del metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e che tutti i soggetti in età fertile (maschi e femmine) facciano uso di efficaci metodi

contraccettivi durante e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con TREXODEM (vedere paragrafo 4.4). Qualora, tuttavia, il concepimento avvenga durante il periodo di trattamento, si raccomanda un consulto sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino ad esso associati.

Poiché il metotrexato può essere genotossico, è consigliabile che tutte le pazienti di sesso femminile che desiderano avviare una gravidanza effettuino un consulto presso un centro di consulenza genetica possibilmente già prima dell'inizio del trattamento, mentre i soggetti di sesso maschile possono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima dell'effettuazione della terapia.

Allattamento: Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può avere effetti tossici sul lattante, la somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Qualora si renda necessario somministrare TREXODEM durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'avvio della terapia.

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

Durante il trattamento con TREXODEM possono comparire sintomi a carico del CNS come stanchezza e confusione, sebbene l'effetto del farmaco sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari si sia dimostrato lieve o moderato.

4.8 Effetti indesiderati

La comparsa di effetti indesiderati e la loro entità dipendono dalla dose e dalla frequenza con cui TREXODEM è somministrato. Tuttavia, giacché effetti indesiderati gravi possono insorgere anche se la terapia è effettuata con dosi ridotte, è indispensabile sottoporre i pazienti a controlli medici periodici a intervalli ravvicinati.

Nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati, se riconosciuti tempestivamente, sono transitori. Nell'eventualità della comparsa di tali effetti, in ogni caso, è necessario ridurre la dose o sospendere la terapia e devono essere prese contromisure adeguate (vedere paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere quindi ripresa con cautela valutando attentamente la necessità del trattamento e rivolgendo una maggiore attenzione alla possibilità di una ricomparsa della tossicità.

La frequenza degli eventi avversi è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono riportati nel testo che segue la tabella.

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi sono i seguenti:

	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari
Infezioni e infestazioni*					Sepsi, infezioni opportunistiche (talvolta fatali), infezioni causate dal citomegalovirus. Inoltre sono stati segnalati nocardiosi, micosi da istoplasma e da

					criptococco ed herpes simplex disseminato
Patologie cardiache				Pericardite, effusione pericardica, tamponamento cardiaco	
Patologie del sistema emolinfopoietico*		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia.	Pancitopenia, agranulocitosi, patologie emopoietiche.	Anemia megaloblastica.	Decorso grave della depressione midollare, anemia aplastica. Linfadenopatia, disturbi linfoproliferativi (parzialmente reversibili), eosinofilia e neutropenia. I primi segni di queste complicanze potenzialmente fatali possono essere: febbre, mal di gola, ulcerazioni della mucosa orale, sintomi simil-influenzali, marcata stanchezza, epistassi e dermatorragia. L'uso di metotrexato deve essere interrotto immediatamente se la conta delle cellule ematiche diminuisce in modo significativo
Disturbi del sistema immunitario*			Reazioni allergiche, shock anafilattico		Immunosoppressione Ipogammaglobulinemia, vasculite allergica.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Diabete mellito		
Disturbi psichiatrici			Depressione	Fluttuazioni dell'umore	Insonnia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, stanchezza, sonnolenza	Vertigini, confusione, convulsioni.		Dolore, astenia muscolare o parestesia degli arti, alterazioni del

					gusto (sapore metallico), meningite asettica acuta con meningismo (paralisi, vomito)
Patologie dell'occhio				Gravi disturbi della vista	Congiuntivite, retinopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi).			Casi singoli di linfoma, che in vari casi sono tornati nella norma una volta sospeso il trattamento con il metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato accresca l'incidenza dei linfomi.		
Patologie vascolari			Vasculite (sotto forma di gravi sintomi tossici)	Ipotensione, episodi tromboembolici (incluse trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica, embolia polmonare).	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Complicanze polmonari dovute a polmonite/alveolite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata della terapia con metotrexato). Sintomi tipici possono essere:	Fibrosi polmonare.	Faringite, apnea, reazioni simili ad asma bronchiale, con tosse, dispnea e risultati patologici nei test di funzionalità polmonare.	Polmonite da Polmonite da Pneumocystis carinii, e altre infezioni polmonari, broncopneumopatia cronica ostruttiva. Effusione pleurica

		malessere generale; tosse secca, irritante, affanno fino a dispnea in condizione di riposo, dolore toracico, febbre. In caso di sospetta insorgenza di tali complicanze, il trattamento con TREXODEM deve essere sospeso immediatamente e si deve escludere la presenza di infezioni (inclusa la polmonite).			
Patologie gastrointestinali	Perdita d' appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione delle mucose del cavo orale e della gola (soprattutto entro le prime 24-48 ore dalla somministrazione di TREXODEM). Stomatite, dispepsia.	Diarrea (soprattutto durante le prime 24-48 ore dalla somministrazione di TREXODEM).	Ulcere ed emorragie gastrointestinali	Enterite, melena. Gengivite, malassorbimento.	Ematemesi, megacolon tossico.
Patologie epatobiliari	Innalzamento degli enzimi epatici (ALAT, [GPT], ASAT [GOT], fosfatasi alcalina e bilirubina).		Sviluppo di fegato grasso, fibrosi e cirrosi epatiche (si manifestano frequentemente nonostante enzimi epatici, peraltro controllati periodicamente, entro i limiti di normalità), diminuzione dell'albumina sierica.	Epatite acuta e epatotossicità.	Riattivazione di un'epatite cronica, degenerazione epatica acuta, insufficienza epatica. Sono state osservate, inoltre, epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (vedere anche le note riguardanti la biopsia epatica al paragrafo 4.4).
Patologie		Esantema,	Orticaria,	Marcate	Paronichia acuta,

della cute e del tessuto sottocutaneo		eritema, prurito.	fotosensibilità, iperpigmentazione della cute, caduta dei capelli, alterazione della rimarginazione delle ferite, aumento dei noduli reumatici, herpes zoster, lesioni dolorose delle placche psoriasiche (le lesioni psoriasiche possono peggiorare a causa delle radiazioni UV durante il trattamento concomitante con metotrexato [vedere anche il paragrafo 4.4]); reazioni tossiche gravi: vasculite, eruzione cutanea erpetiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).	modificazioni pigmentarie onicolisi, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni eritematose cutanee.	foruncolosi, telangiectasia, idradenite
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia, mialgia, osteoporosi	Fratture da stress	
Patologie renali e urinarie			Infiammazione e ulcere della vescica (talvolta con ematuria), disuria.	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia.	Proteinuria
Patologie			Dopo l'uso		Febbre

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			intramuscolare di metotrexato si possono verificare nel sito di iniezione reazioni avverse locali (sensazione di bruciore) o danni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo)		La somministrazione sottocutanea di metotrexato mostra una buona tollerabilità locale. Finora sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali, il cui numero è diminuito nel corso del trattamento
Esami diagnostici					
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infiammazione e ulcerazione vaginale.	Oligospermia, disturbi del ciclo mestruale	Perdita della libido, impotenza, perdite vaginali, infertilità, ginecomastia.

L'aspetto e il grado di gravità degli effetti indesiderati dipende dal livello di dosaggio e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché gli effetti indesiderati gravi possono verificarsi anche a basse dosi, è indispensabile che i pazienti siano monitorati regolarmente dal medico a brevi intervalli.

Quando metotrexato viene somministrato per via intramuscolare, gli effetti indesiderati locali (sensazione di bruciore) o i danni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo) nel sito di iniezione possono verificarsi con comunemente. L'applicazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali, che sono diminuite nel corso della terapia.

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi del sovradosaggio

Gli effetti indesiderati da tossicità del metotrexato colpiscono soprattutto il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale. I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, mucosite, stomatite, ulcerazione del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie gastrointestinali. In alcuni soggetti i segni del sovradosaggio non si sono, tuttavia, manifestati.

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

b) Trattamento del sovradosaggio

Il calcio folinato è un antidoto specifico per neutralizzare gli effetti indesiderati da tossicità del metotrexato.

In caso di sovradosaggio accidentale deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore a quella incriminata di metotrexato, continuando la somministrazione fino a riportare i livelli sierici di metotrexato al di sotto del valore di 10^{-7} mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massivo potrebbe essere necessario ricorrere ad idratazione e alcalinizzazione urinaria per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata descritta, invece, con emodialisi intermittente acuta eseguita con una macchina ad alto flusso.

Nei pazienti con artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite psoriasica 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 innalzamento degli enzimi epatici), (vedere il paragrafo 4.5). Prima di impiegare medicinali a base di acido folico, si consiglia, tuttavia, di controllare i livelli della vitamina B12, giacché l'acido folico può nascondere la presenza di una carenza di vitamina B12, soprattutto negli adulti d'età superiore a 50 anni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunosoppressori, analoghi dell'acido folico Codice ATC: L04AX03; L01BA01

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici noti come antimetaboliti. Agisce inibendo competitivamente l'enzima diidrofolato reduttasi e, di conseguenza, la sintesi del DNA. Per quanto riguarda l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica non è stato ancora stabilito se sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in quale misura un incremento indotto dal farmaco nella concentrazione di adenosina extracellulare sui siti di flogosi contribuisca a tali effetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, il metotrexato è assorbito dall'apparato gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da 7,5 mg/m² a 80 mg/m² di superficie corporea), il metotrexato ha una biodisponibilità media di circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) da individuo a individuo e anche nello stesso individuo. Le massime concentrazioni plasmatiche si raggiungono entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, intramuscolare e endovenosa consente di ottenere concentrazioni plasmatiche simili. Circa il 50% del metotrexato si lega alle proteine sieriche. Il metotrexato si distribuisce nei tessuti corporei, con concentrazioni elevate a livello del fegato, dei reni e della milza sotto forma di poliglutammati, trattenuti da questi tessuti per settimane o mesi. Se somministrato in dosi ridotte, il metotrexato viene assorbito nel liquor cerebrospinale in quantità minime, mentre quando è stato somministrato in dosi elevate (300 mg/kg di peso) ha evidenziato nel liquor cerebrospinale concentrazioni pari a 4-7 µg/ml. L'emivita finale media del farmaco è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore). L'emivita può essere prolungata fino a 4 volte la normale durata nei pazienti con liquido raccolto nel "terzo spazio" (effusione pleurica, ascite). Circa il 10% del metotrexato somministrato è metabolizzato intraepaticamente e il metabolita principale è il 7-idrossimetotrexato.

L'escrezione del farmaco, prevalentemente inalterato, si realizza principalmente a livello dei reni attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva nel tubulo prossimale. Approssimativamente il 5-20% del metotrexato e l'1-5% dell'7-idrossimetotrexato sono eliminati attraverso la bile. Si rileva un marcato circolo enteroepatico.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione del metotrexato è molto più lenta, mentre non è noto se l'insufficienza epatica possa compromettere il processo d'eliminazione.

Il metotrexato infine ha dimostrato di superare la barriera placentare nel ratto e nella scimmia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Alcuni studi sulla tossicità cronica nel topo, nel ratto e nel cane hanno riscontrato effetti tossici quali lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno riferito alcuna evidenza di potenziale tumorigenico del metotrexato che tuttavia ha dimostrato di indurre mutazioni geniche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta inoltre che un effetto mutageno possa esercitarsi anche nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Sodio idrossido *per la correzione del pH*

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere mescolato con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura. Vedere il paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il farmaco nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Non conservare a temperature superiori a 25° C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

TREXODEM è disponibile in siringhe preriempite da 2,25 ml, di vetro trasparente (di tipo I Ph.Eur.), con cappuccio protettivo e stopper dello stantuffo in elastomero.

Ogni scatola contiene 1, 4 o 5 siringhe preriempite, contenenti 1 ml, 1,25 ml e 1,5 ml di soluzione iniettabile, aghi per iniezione monouso e tamponi per l'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 essere effettuati in conformità con la normativa locale vigente inerente agli altri preparati citotossici. Il personale sanitario femminile in stato di gravidanza non deve maneggiare e/o somministrare TREXODEM.

Monouso. Ogni soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente per i medicinali citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA,
Largo U. Boccioni,
1 I-21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"

1 siringa da 1 ml AIC N. 039298017;

TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"

4 siringhe da 1ml AIC N. 039298029;

TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile , siringa preriempita"

5 siringhe da 1ml AIC N. 039298031;

TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"
1 siringa da 1.25 ml, AIC N.039298043;
TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"
4 Siringhe da 1.25 ml, AIC N.039298056;
TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"
5 Siringhe da 1.25 ml, AIC N. 039298068;
TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"
1 siringa da 1.5 ml, AIC N.039298070;
TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"
4 siringhe da 1.5 ml, AIC N. 039298082;
TREXODEM - "20mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita"
5 siringhe da 1.5 ml, AIC N.039298094.

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

4 Aprile 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO