

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Securact 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di metotrexato (sotto forma di 10,97 mg di metotrexato disodico).

Eccipienti con effetto noto:

Il medicinale contiene 3,8 mg/ml di sodio (0,16 mmol/ml di sodio).

una siringa preriempita con 0,75 ml di soluzione contiene 7,5 mg di metotrexato.

una siringa preriempita con 1 ml di soluzione contiene 10 mg di metotrexato.

una siringa preriempita con 1,5 ml di soluzione contiene 15 mg di metotrexato.

una siringa preriempita con 2 ml di soluzione contiene 20 mg di metotrexato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita.

Soluzione trasparente di colore giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Artrite reumatoide in fase attiva nei pazienti adulti
- Poliartriti gravi, artrite idiopatica giovanile (AIG) attiva, quando la risposta ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è stata inadeguata
- Grave psoriasi recalcitrante disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, terapia PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave nei pazienti adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avvertimento importante con riferimento al dosaggio di metotrexato

Il metotrexato per la terapia delle malattie reumatiche o delle malattie della pelle deve essere utilizzato solo una volta alla settimana. Il dosaggio errato del metotrexato può portare a gravi effetti indesiderati, incluso un decorso fatale. Si prega di leggere attentamente questo paragrafo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Securact deve essere prescritto unicamente da medici che conoscono le diverse caratteristiche del medicinale e la sua modalità d'azione. Securact va somministrato tramite iniezione una volta alla settimana.

Si deve sottolineare esplicitamente al paziente che Securact viene somministrato **solo una volta alla settimana**.

Si raccomanda di specificare un giorno della settimana destinato a diventare il "giorno dell'iniezione".

La somministrazione di routine deve essere effettuata da operatori sanitari. Se la situazione clinica lo consente, il medico curante, in casi particolari, può delegare la somministrazione al paziente stesso. In questi casi il medico deve obbligatoriamente provvedere a istruire il paziente in modo dettagliato.

#### Dosaggio nei pazienti con artrite reumatoide

Si raccomanda la somministrazione di una dose di prova per via parenterale una settimana prima dell'inizio della terapia, per poter individuare eventuali effetti avversi di natura idiosincratca.

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana, somministrati per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. A seconda del decorso della malattia e della tollerabilità di ogni singolo paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradualmente con incrementi di 2,5 mg alla settimana. Non si deve superare la dose settimanale di 25 mg. Tuttavia i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono essere associati a un significativo aumento della tossicità, e in particolare alla soppressione midollare. Si può prevedere che la risposta al trattamento si manifesti 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.

#### Popolazione pediatrica

##### Dosaggio nei bambini e negli adolescenti con forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10-15 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/settimana. Nei casi refrattari al trattamento il dosaggio settimanale può essere aumentato fino a 20 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea/settimana. Tuttavia, se si somministra una dose più elevata, è indicato aumentare la frequenza del monitoraggio.

A causa della scarsità di dati disponibili in merito alla somministrazione endovenosa nei bambini e negli adolescenti, la somministrazione parenterale deve limitarsi all'iniezione sottocutanea e intramuscolare.

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

L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato, a causa dei dati insufficienti sull'efficacia e sulla sicurezza in questa popolazione (vedere il paragrafo 4.4).

##### Dosaggio nei pazienti con forme gravi di psoriasi volgare e artrite psoriasica

Una settimana prima dell'inizio della terapia si raccomanda di somministrare per via parenterale una dose di prova di 5-10 mg, allo scopo di individuare eventuali effetti indesiderati di natura idiosincratca. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. La dose deve essere aumentata secondo necessità, ma non deve superare il dosaggio massimo settimanale di 30 mg di metotrexato. 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.

##### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

% della dose da somministrare

Clearance della creatinina (ml/minuto)

>50 100%

20-50 50%

<20 Securact non deve essere somministrato.

##### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, se non addirittura evitato, nei pazienti con significativa malattia epatica in corso o pregressa, specialmente se indotta dall'abuso di alcol. Metotrexato è controindicato in presenza di valori della bilirubina >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

##### 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 un terzo spazio di distribuzione (versamento pleurico, ascite)

Poiché l'emivita del metotrexato può essere prolungata fino a 4 volte i valori normali nei pazienti con un terzo spazio di distribuzione, potrebbe essere necessaria una riduzione della dose o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere i paragrafi 5.2 e 4.4).

#### Durata e modalità di somministrazione

Questo medicinale è esclusivamente per uso singolo.

Securact soluzione iniettabile può essere somministrato tramite iniezione intramuscolare, endovenosa o sottocutanea.

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 viene stabilita dal medico curante.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso.

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

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 Securact nell'artrite reumatoide, nell'artrite idiopatica giovanile, nella psoriasi volgare severa e nell'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 dopo la 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 parametri di laboratorio.

#### Nota

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Securact è controindicato nel caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza epatica (vedere anche il paragrafo 4.2)
- Abuso di alcol
- Insufficienza renale (clearance della creatinina  $<20$  ml/minuto, vedere anche il paragrafo 4.2)
- Discrasia ematica preesistente, come ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Immunodeficienza
- Gravi infezioni acute o croniche, quali tubercolosi e HIV
- Stomatite, ulcerazioni del cavo orale e malattia ulcerativa gastrointestinale in fase attiva accertata
- Gravidanza, allattamento (vedere anche il 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 alla settimana** e non tutti i giorni.

L'assunzione errata di metotrexato può portare a effetti indesiderati gravi, alcuni potenzialmente letali. Il personale sanitario e i pazienti devono essere chiaramente istruiti.

I soggetti in terapia con Securact devono essere adeguatamente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività eventuali effetti tossici e reazioni avverse. Metotrexato deve pertanto essere somministrato solamente da (o sotto la supervisione di) medici con conoscenze ed esperienza adeguata anche nell'uso della terapia con antimetaboliti.

A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o persino fatali, i pazienti devono essere informati in maniera completa dei rischi connessi alla terapia (inclusi i primi segni e sintomi di tossicità) e delle misure di sicurezza raccomandate.

I pazienti devono essere informati sulla necessità di consultare immediatamente il medico se si verificano i sintomi di intossicazione, nonché sul successivo monitoraggio necessario dei sintomi di intossicazione (compresi i test di laboratorio regolari).

Deve essere considerato, in ogni caso, che i dosaggi superiori a 20 mg/settimana possono associarsi a un significativo aumento della tossicità, e in particolare alla soppressione midollare.

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

Agli uomini trattati con metotrexato si raccomanda di non concepire un figlio durante il trattamento e per almeno i 6 mesi dopo. Poiché il trattamento con metotrexato può portare a disturbi gravi e forse irreversibili della spermatogenesi, gli uomini dovrebbero chiedere consiglio sulla possibilità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

Sono state segnalate encefalopatia/leucoencefalopatia in pazienti oncologici in trattamento con metotrexato e non possono essere escluse per la terapia con metotrexato nelle indicazioni non-oncologiche.

Si deve evitare il contatto del metotrexato con la pelle e le mucose. In caso di contaminazione le parti interessate devono essere risciacquate con abbondante acqua.

### **Controlli e misure di sicurezza raccomandati**

Prima dell'avvio della terapia o alla ripresa della stessa dopo un periodo d'interruzione:

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, in seguito ogni due settimane per il mese successivo; in seguito, in base alla conta leucocitaria e della stabilità del paziente, almeno una volta al mese durante i successivi sei mesi e poi almeno ogni tre mesi):

quando il dosaggio viene aumentato si deve valutare la possibilità d'intensificare il monitoraggio. In particolare i pazienti anziani devono essere controllati 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 dosaggi apparentemente sicuri. 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 (per esempio leflunomide) devono essere effettuati attenti controlli della conta ematica e piastrinica.

3. Durante la terapia a lungo termine con metotrexato devono essere effettuate biopsie del midollo osseo.

Test di funzionalità epatica:

è necessario prestare particolare attenzione all'insorgenza di tossicità epatica. Non avviare né interrompere il trattamento in caso di alterazioni dei risultati degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica, oppure se queste si sviluppano in corso di terapia. In genere tali alterazioni rientrano nei parametri di normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico curante.

Sono stati segnalati aumenti transitori delle transaminasi a livelli due o tre volte superiori allo standard con una frequenza del 13-20% dei pazienti. Anomalie persistenti del fegato correlate agli enzimi e/o diminuzione dell'albumina sierica possono essere indicativi di epatotossicità grave.

Una diagnostica degli enzimi non consente una previsione affidabile dello sviluppo di una epatotossicità morfologicamente rilevabile: cioè anche nel 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. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se i test emato-chimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III siano in grado di individuare l'epatotossicità in modo adeguato. Questa valutazione deve distinguere tra pazienti senza fattori di rischio e i pazienti con fattori di rischio, quali anamnesi di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e precedente contatto con farmaci o prodotti chimici epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.

Nell'eventualità di un incremento costante degli enzimi associati al fegato, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della 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 esercitata nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, poiché durante la terapia con metotrexato si è sviluppata epatocirrosi in casi isolati senza aumento intermittente delle transaminasi.

4. 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 alterazioni ematopoietiche. 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.

5. Apparato respiratorio: chiedere al paziente in merito a eventuali disfunzioni polmonari, se necessario effettuando test di funzionalità polmonare.

Può insorgere polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica; sono stati inoltre segnalati decessi. I sintomi comprendono tipicamente dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva), dolore toracico e febbre, per i quali i pazienti devono essere monitorati a ogni visita di follow-up. I pazienti devono inoltre 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 polmonari metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate indagini complete (tra cui la radiografia del torace) per escludere la presenza di infezioni e tumori. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal farmaco, deve essere iniziata la terapia con corticosteroidi e il trattamento con metotrexato non deve essere iniziato di nuovo.

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. Malattie polmonari indotte da metotrexato, come polmoniti, che possono insorgere in maniera acuta in qualsiasi momento della terapia, non sono state sempre completamente reversibili e sono state riportate in associazione con tutti i dosaggi (inclusi i bassi dosaggi 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, la possibilità di polmonite da *Pneumocystis carinii* deve essere presa in considerazione.

Particolare cautela è richiesta nei pazienti con compromissione della funzionalità polmonare.

Particolare cautela è richiesta anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad esempio herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C), a causa di una possibile attivazione.

6. A causa del suo effetto sul sistema immunitario, il 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.
7. Nei pazienti che assumono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni; in tal caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario avviare una terapia citotossica.

In pazienti con accumulo patologico di liquido in 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.

Condizioni che portano alla disidratazione, come vomito, diarrea, stomatite, possono aumentare la tossicità del metotrexato, a causa dei livelli elevati dell'agente. In questi casi l'uso di metotrexato deve essere interrotto fino a quando i sintomi scompaiono.

È importante identificare i pazienti con possibili livelli elevati 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 l'insorgenza di enterite emorragica e il decesso dovuto a perforazione intestinale.

Se si verificano ematemesi, feci di colore scuro 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 di metotrexato.

#### 8. Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini d'età inferiore a 3 anni non è raccomandato, a causa dell'insufficienza di dati sull'efficacia e sulla sicurezza del farmaco in questa popolazione (vedere il paragrafo 4.2).

In corso di trattamento con metotrexato possono ricomparire dermatite indotta da radioterapia e lesioni simili a scottature solari (reazione di richiamo). L'applicazione di raggi UV durante la somministrazione concomitante di metotrexato può aggravare le lesioni psoriasiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose ed è pertanto considerato sostanzialmente privo di sodio.

L'assenza di gravidanza deve essere confermata prima che venga somministrato Securact. Il metotrexato causa embriotossicità, aborto e malformazioni fetali negli esseri umani. Il metotrexato colpisce spermatogenesi e ovogenesi durante il periodo di somministrazione, che può risultare in riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. In uomini e donne devono essere usati contraccettivi efficaci durante il trattamento e almeno i sei mesi successivi. Si deve discutere dei possibili rischi di effetti sulla riproduzione con i pazienti in età fertile e i loro partner devono essere informati in modo appropriato (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Negli esperimenti condotti sugli animali gli antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare di metotrexato, aumentandone di conseguenza gli effetti tossici. Tuttavia negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante a pazienti affetti da artrite reumatoide, non è stato osservato alcun aumento delle reazioni avverse. Il trattamento dell'artrite reumatoide con tali farmaci può quindi essere continuato anche in corso di terapia con metotrexato a bassi dosaggi, ma soltanto sotto stretto controllo medico.

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri farmaci epatotossici aumenta la probabilità di effetti epatotossici indotti da metotrexato.

I pazienti in trattamento con farmaci potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (per esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere sottoposti a rigoroso monitoraggio, a causa di un potenziale aumento dell'epatotossicità. È indispensabile inoltre evitare il consumo di alcolici durante la somministrazione di Securact.

La somministrazione di ulteriori medicinali epatotossici (es. metamizolo) aumenta la probabilità di gravi effetti epatotossici del metotrexato.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, farmaci anticonvulsivanti (riduzione dei livelli ematici di metotrexato) e 5-fluorouracile (aumento del  $t_{1/2}$  di 5-fluorouracile).

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

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

Gli antibiotici, come penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, possono in casi isolati ridurre la clearance renale di metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del farmaco, con la possibile contemporanea manifestazione 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 di metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica, a causa dell'inibizione della flora intestinale o della soppressione del metabolismo batterico.

In caso di (pre-)trattamento con farmaci con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (per esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina) si deve considerare la possibilità di marcati disturbi del sistema ematopoietico.

La co-somministrazione di farmaci che possono causare deficit di folato (per esempio sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoxazolo) può accrescere la tossicità di metotrexato. Particolare cautela deve pertanto essere adottata in presenza di deficit di acido folico esistente.

D'altra parte, la somministrazione contemporanea di farmaci contenenti acido folinico o di preparati vitaminici a base di acido folico o suoi derivati può compromettere l'efficacia di metotrexato.

La somministrazione concomitante di altri farmaci antireumatici (per esempio sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina) non lascia generalmente prevedere un aumento della tossicità di metotrexato.

Sebbene l'uso concomitante di metotrexato e sulfasalazina possa accrescere l'efficacia di metotrexato mediante l'inibizione della sintesi dell'acido folico correlata a sulfasalazina, con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati, nel corso di numerosi studi questi ultimi sono stati osservati solo in singoli pazienti.

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

Metotrexato può ridurre la clearance di teofillina, pertanto in caso di trattamento concomitante con metotrexato si devono tenere sotto controllo i livelli ematici di teofillina.

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

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

Gli anestetici a base di ossido nitrico potenziano l'effetto di metotrexato sul metabolismo dell'acido folico e portano a mielosoppressione e stomatite gravi e imprevedibili. Questo effetto può essere ridotto somministrando calcio folinato.

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

È necessario inoltre considerare la possibilità di un ritardo della clearance di metotrexato quando questo viene usato in combinazione con altri agenti citostatici.

La radioterapia durante l'uso del metotrexato può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli o delle ossa.

Alla luce del possibile impatto sul sistema immunitario, metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test (procedure immunologiche atte a rilevare la reazione immunitaria). In corso di terapia con metotrexato non devono pertanto essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

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

##### Gravidanza

La somministrazione di Securact è controindicata in gravidanza (vedere il paragrafo 4.3). Negli studi sugli animali metotrexato ha mostrato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere il paragrafo 5.3). Metotrexato ha dimostrato altresì un effetto teratogeno nell'uomo, con segnalazioni anche di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha fatto registrare un aumento dell'incidenza (1:14) di malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico delle estremità), mentre quando la somministrazione di 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, per esempio un test di gravidanza, prima dell'inizio della terapia. È assolutamente necessario che durante la somministrazione di metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e che tutti i soggetti in età sessualmente matura (maschi e femmine) facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento con Securact e per almeno 6 mesi dopo la sua conclusione (vedere il paragrafo 4.4). Qualora, ciò nonostante, avvenga il concepimento durante il periodo di trattamento, si raccomanda un consulto medico sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino associati alla terapia.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le pazienti di sesso femminile che desiderano una gravidanza di effettuare 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 conservare il seme prima della terapia.

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

Il trattamento può indurre la comparsa di sintomi a carico del sistema nervoso centrale, quali affaticamento e confusione. Securact esercita un effetto lieve o moderato sulla capacità guidare veicoli e usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'insorgenza e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal dosaggio e dalla frequenza con cui Securact viene somministrato. Tuttavia, poiché possono insorgere effetti indesiderati gravi anche a bassi dosaggi, è necessario sottoporre i pazienti a controlli medici periodici a intervalli ravvicinati.

La maggior parte degli effetti indesiderati, se riconosciuti tempestivamente, è di natura reversibile.

Nell'eventualità della comparsa di tali effetti è necessario ridurre il dosaggio o sospendere la terapia e devono essere adottate contromisure adeguate (vedere il paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere ripresa solamente 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 riportata nella tabella viene definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ulteriori dettagli sono riportati nella tabella seguente. Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi sono i seguenti:

	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>					Sepsi, infezioni opportunistiche (in alcuni casi fatali), infezioni causate dal citomegalovirus. Inoltre sono stati segnalati nocardiosi, micosi da istoplasma e da criptococco ed herpes simplex disseminato	
<b>Patologie cardiache</b>				Pericardite, effusione pericardica, tamponamento cardiaco		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		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, forte stanchezza, epistassi e dermatorragia. L'uso di metotrexato deve essere interrotto immediatamente se il numero delle	

					cellule ematiche diminuisce sensibilmente	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni allergiche, shock anafilattico		Immunosoppressione, ipogammaglobulinemia, vasculite allergica	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Diabete mellito			
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Depressione	Alterazioni dell'umore	Insomnia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		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)	Leucoencefalopatia
<b>Patologie dell'occhio</b>				Gravi disturbi della vista	Congiuntivite, retinopatia	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>						
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi).</b>			Casi singoli di linfoma, che in alcuni casi sono tornati nella norma una volta sospeso il trattamento con metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato accresca l'incidenza dei linfomi.			
<b>Patologie vascolari</b>			Vasculite (come grave sintomo tossico)	Ipotensione, episodi tromboembolici		

				(includere trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebit e, trombosi venosa profonda, trombosi venosa retinica, embolia polmonare).	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		<p>Complicanze polmonari dovute a polmonite/alveolite interstiziale e decessi correlati (indipendentemente dalla dose e dalla durata della terapia con metotrexato). I sintomi tipici possono essere: malessere generale, tosse secca e irritante, affanno fino a dispnea in condizione di riposo, dolore toracico, febbre. In caso di sospetta insorgenza di tali complicanze, il trattamento con Securact deve essere sospeso immediatamente e deve essere esclusa la presenza di infezioni (compresa la polmonite).</p>	Fibrosi polmonare	Faringite, apnea, reazioni simili ad asma bronchiale, con tosse, dispnea e risultati patologici nei test di funzionalità polmonare	Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> e altre infezioni polmonari, malattia polmonare ostruttiva cronica. Effusione pleurica

<b>Patologie gastrointestinali</b>	Perdita dell'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 Securact). Stomatite, dispepsia	Diarrea (soprattutto durante le prime 24-48 ore dalla somministrazione di Securact)	Ulcere ed emorragie gastrointestinali	Enterite, melena, gengivite, malassorbimento	Ematemesi, megacolon tossico	
<b>Patologie epatobiliari</b>	Innalzamento degli enzimi epatici (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasi alcalina e bilirubina)		Sviluppo di fegato grasso, fibrosi e cirrosi (si manifestano frequentemente nonostante i valori degli enzimi epatici, controllati periodicamente, siano normali), diminuzione dell'albumina sierica	Epatite acuta e epatotossicità	Riattivazione dell'epatite cronica, degenerazione epatica acuta, insufficienza epatica. Sono state inoltre osservate epatite da herpes simplex e insufficienza epatica (vedere anche le note riguardanti la biopsia epatica al paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Esantema, eritema, prurito	Orticaria, fotosensibilità, iperpigmentazione della cute, caduta dei capelli, difficoltà nella cicatrizzazione delle ferite, aumento dei noduli reumatici,	Marcate modifiche pigmentarie delle unghie, onicolisi, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose	Paronichia acuta, foruncolosi, teleangiectasia, idradenite	

			herpes zoster, lesioni dolorose delle placche psoriasiche (le lesioni psoriasiche possono peggiorare a causa delle radiazioni UV durante il trattamento concomitante con metotressato [vedere anche il paragrafo 4.4]); gravi reazioni tossiche: vasculite, eruzione cutanea erpetiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)			
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>			Artralgia, mialgia, osteoporosi	Fratture da stress		
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Infiammazione e ulcere della vescica (talvolta con ematuria), disuria	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia	Proteinuria	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Dopo l'uso intramuscolare di metotrexato possono verificarsi nel sito di iniezione reazioni avverse		Febbre. La somministrazione sottocutanea di metotrexato mostra una buona tollerabilità locale. Finora sono state osservate solo	

			locali (sensazione di bruciore) o danno (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo)		lievi reazioni cutanee locali, il cui numero è diminuito nel corso del trattamento	
<b>Esami diagnostici</b>						
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Infiammazione e ulcerazione vaginale	Oligospermia, disturbi del ciclo mestruale	Perdita della libido, impotenza, perdite vaginali, infertilità, ginecomastia	

L'aspetto e il grado di severità 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, intorno al sito di iniezione possono verificarsi comunemente effetti indesiderati locali (sensazione di bruciore) o danni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo). L'applicazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali, che sono diminuite durante la terapia.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### a) Sintomi del sovradosaggio

La tossicità di metotrexato interessa 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 pazienti i segni di sovradosaggio non si sono tuttavia manifestati.

Sono stati segnalati decessi dovuti a sepsi, shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

##### b) Trattamento del sovradosaggio

Il calcio folinato è un antidoto specifico usato per neutralizzare gli effetti indesiderati tossici di metotrexato.

Nel 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 di metotrexato e si deve continuare la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a  $10^{-7}$  mol/l.

Nel caso di sovradosaggio massiccio può essere necessario ricorrere a idratazione e alcalinizzazione urinaria per evitare che metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Né l'emodialisi standard né la dialisi peritoneale hanno dimostrato di migliorare l'eliminazione di metotrexato. Con l'emodialisi intermittente acuta eseguita con una macchina ad alto flusso è stata descritta un'efficace clearance di metotrexato.

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 di metotrexato (sintomi gastrointestinali, infiammazione della mucosa orale, perdita dei capelli e aumento 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 B<sub>12</sub>, poiché l'acido folico può nascondere la presenza di una carenza di vitamina B<sub>12</sub>, soprattutto negli adulti di età superiore ai 50 anni.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Metotrexato è un antagonista dell'acido folico che, essendo un antimetabolita, appartiene alla classe degli agenti citotossici. Esso agisce inibendo competitivamente l'enzima diidrofolicoreduktasi, inibendo di conseguenza anche la sintesi del DNA. Non è stato ancora stabilito se l'efficacia di metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica sia dovuta a un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore o in quale misura un incremento indotto dal farmaco nella concentrazione extracellulari di adenosina contribuisca a tali effetti.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale metotrexato viene assorbito dal tratto gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da 7,5 mg/m<sup>2</sup> a 80 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), la sua biodisponibilità media è di circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) inter- e intra-soggetto. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, intramuscolare ed endovenosa ha dimostrato una biodisponibilità analoga. Circa il 50% di metotrexato si lega alle proteine sieriche. Al momento della distribuzione si accumula principalmente nel fegato, nei reni e nella milza, sotto forma di poliglutammati che possono essere trattenuti per settimane o mesi. Quando viene somministrato a piccole dosi, quantità minime di metotrexato passano nel liquor, mentre con dosaggi elevati (300 mg/kg di peso corporeo) sono state rilevate nel liquor concentrazioni comprese tra 4 e 7 µg/ml. L'emivita terminale media del farmaco è di 6-7 ore, con variazioni considerevoli (3-17 ore). Nei pazienti con distribuzione nel terzo spazio (effusione pleurica, ascite) l'emivita può essere fino a 4 volte più lunga.

Circa il 10% della dose di metotrexato somministrata viene metabolizzata a livello epatico. Il principale metabolita è il 7-idrossimetotrexato.

Il farmaco viene escreto essenzialmente inalterato soprattutto attraverso i reni, mediante la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5-20% di metotrexato e l'1-5% del 7-idrossimetotrexato vengono escreti attraverso le vie biliari. Si evidenzia inoltre una marcata circolazione enteroepatica.

L'eliminazione è significativamente più lunga nel caso di compromissione della funzionalità epatica. Non è ancora noto se vi sia una compromissione dell'escrezione nei pazienti con funzionalità epatica ridotta. Metotrexato supera 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 in forma di lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

#### Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno prodotto evidenze di un potenziale carcinogenico di metotrexato, che tuttavia ha dimostrato di indurre mutazioni genetiche e cromosomiche sia *in vitro* sia *in vivo*. Si sospetta che un effetto mutageno possa insorgere anche nell'uomo.

#### Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati identificati in quattro specie animali (ratto, topo, coniglio e gatto). Nelle scimmie rhesus 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 iniezioni

### **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**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare il farmaco nella confezione originale, per proteggerlo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Securact è disponibile in siringhe preriempite di vetro trasparente (di tipo I Ph.Eur.), con una capacità di 1,25 ml, 2,25 ml o 3,00 ml, dotate di cappuccio protettivo e stopper dello stantuffo in elastomero.

Ogni confezione contiene 1, 4 o 5 siringhe preriempite, contenenti 0,75 ml, 1,0 ml, 1,5 ml e 2,0 ml di soluzione iniettabile, aghi per iniezione monouso e tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

La manipolazione e lo smaltimento devono essere effettuati in conformità con la normativa nazionale vigente inerente agli altri preparati citotossici. Il personale sanitario femminile in stato di gravidanza non deve manipolare e/o somministrare Securact.

Medicinale esclusivamente per uso singolo. La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con le vigenti normative locali.

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

Sandoz S.p.a.  
Largo U. Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

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

AIC n. 039692025/M 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 7,5 mg/0,75 ml  
AIC n. 039692052/M 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 10 mg/1 ml  
AIC n. 039692088/M 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 15 mg/1,5 ml

AIC n. 039692114/M 10 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite 4 siringhe da 20 mg/2 ml

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

07/02/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2013

Agenzia Italiana del Farmaco