RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Soluzione chiara, giallo-arancio priva di particelle visibili.

Osmolarità: 280 – 320 mOsm/kg.
pH: 7.0 – 9.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMMUTREX è indicato per il trattamento di:

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il paziente deve essere esplicitamente informato della frequenza di somministrazione pari ad **una volta alla settimana**. È consigliabile stabilire un giorno fisso e adeguato della settimana come giorno di iniezione.
L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Posologia

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

Dosaggio in bambini ed adolescenti sotto i 16 anni di età affetti da forme poliartritiche di artrite idiopatica giovanile.
La dose raccomandata è di 10-15 mg/m² di superficie corporea/**una volta a settimana**, somministrata per via sottocutanea. Nei casi di refrattarietà alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m^2 di superficie corporea/**una volta a settimana**. Tuttavia, in caso di aumento della dose, si consiglia di aumentare la frequenza di monitoraggio.
Pazienti con artrite idiopatica giovanile devono essere sempre affidati a reumatologi specializzati per il trattamento di bambini/ adolescenti.

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

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

Dosaggio in pazienti con malattia di Crohn:
- Terapia di induzione:
  25 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La risposta al trattamento può essere prevista dopo circa 8-12 settimane.

- Terapia di mantenimento:
  15 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.

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

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

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
≥60	100 %
30-59	50 %
<30	IMMUTREX non deve essere utilizzato

Vedere paragrafo 4.3

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

Per l'elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

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

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

Durata e modo di somministrazione
Il medicinale è solo monouso.
La soluzione iniettabile di IMMUTREX può essere somministrata per via sottocutanea.

La durata complessiva del trattamento è decisa dal medico.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

IMMUTREX è controindicato in caso di

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1,
- grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2),
- abuso di alcool,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min., vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- discrasie ematiche preesistenti quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- infezioni gravi, acute o croniche quali tubercolosi, HIV o altre sindromi da immunodeficienza,
- ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva,
- gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

<u>Fertilità e riproduzione</u>

Fertilità
Nell'uomo, è stato documentato che, il metotrexato è causa di oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea, sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la sua conclusione e che può avere effetti negativi sulla fertilità, modificando, durante il periodo di somministrazione, la spermatogenesi e l'ovogenesi, questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia.

Teratogenicità: rischio per la riproduzione
Nell'uomo il metotrexato può avere effetti embriotossici e indurre aborti e malformazioni fetali. Pertanto, è necessario che con le pazienti in età fertile vengano discussi i possibili rischi di effetti sulla riproduzione, di aborto e di malformazioni congenite (vedere paragrafo 4.6). L'assenza di gravidanza deve essere confermata prima di usare Immutrex. Se si trattano donne in età fertile, durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento deve essere adottato un metodo contraccettivo efficace.

Per la contraccezione maschile, vedere paragrafo 4.6.

Esami e misure di sicurezza consigliati

<u>Prima di iniziare o ricominciare dopo interruzione la terapia con metotrexato</u>:
Conta ematica completa e differenziale, conta delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, sieroalbumina, radiografia del torace ed esami di funzionalità renale. Se clinicamente indicate, escludere la tubercolosi e l'epatite.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1. Esame della bocca e della gola per individuare eventuali cambiamenti della mucosa.

2. Conta ematica completa e differenziale e conta delle piastrine. La soppressione dell'emopoiesi provocata dal metotrexato può manifestarsi improvvisamente e a dosi apparentemente sicure. Una riduzione drastica della conta dei globuli bianchi o delle piastrine comporta la sospensione immediata del medicinale e l'avvio di un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere sollecitati a riferire tutti i segni e i sintomi che fanno sospettare un'infezione. Conta ematica e piastrinica devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali mielotossici (ad es. leflunomide).

3. Esami della funzionalità epatica: occorre prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere somministrato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino durante la terapia, delle anomalie negli esami della funzionalità epatica o nella biopsia epatica. Tali anomalie dovrebbero ritornare alla normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico. Non vi sono prove a sostegno dell'uso della biopsia epatica per il monitoraggio della tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche.
Per i pazienti affetti da psoriasi, la necessità di ricorrere alla biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se gli esami chimici seriali del fegato o del propeptide del collagene di tipo III siano in grado di segnalare tempestivamente ed efficacemente l'epatotossicità. La valutazione deve essere fatta caso per caso e deve differenziarsi tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali pregresso abuso di alcool, persistente innalzamento degli enzimi epatici, storia di patologie epatiche, storia familiare di patologie epatiche ereditarie, diabete mellito, obesità, storia di esposizione significativa a farmaci o prodotti chimici epatotossici, trattamento prolungato con metotrexato o dosi cumulative di 1,5 g o più.

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

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

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

5. Valutazione dell'apparato respiratorio: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzionalità polmonare e, se necessario, test della funzionalità polmonare. L'interessamento polmonare richiede una diagnosi veloce e l'interruzione del metotrexato. I sintomi polmonari (in particolare una tosse secca e non produttiva) o una polmonite non specifica che si manifesta durante la terapia con metotrexato, possono essere indicativi di una lesione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

potenzialmente pericolosa e richiedono l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine. Può insorgere una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica, e sono stati registrati alcuni decessi. Una volta esclusa la presenza di infezioni polmonari, la tipica patologia polmonare indotta da metotrexato nel paziente, sebbene clinicamente variabile, si presenta con febbre, tosse, dispnea, ipossiemia e infiltrati alla radiografia del torace. La compromissione polmonare richiede una diagnosi precoce e l'interruzione della terapia con metotrexato. Questa compromissione può insorgere a tutte le dosi utilizzate.
Inoltre, sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare in relazione all'uso di metotrexato per il trattamento di patologie reumatologiche o affini. Tale evento può essere anche associato a vasculite ed altre comorbidità. In caso di sospetta emorragia alveolare polmonare si consiglia di eseguire tempestivamente esami approfonditi per confermare la diagnosi.

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

Nei pazienti che ricevono metotrexato a basso dosaggio possono comparire linfomi maligni, e in questo caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre iniziare una terapia citotossica.
In rari casi la somministrazione concomitante di antagonisti dei folati quali trimetoprim/sulfametossazolo ha indotto una pancitopenia megaloblastica acuta.

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

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

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

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

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

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

<u>Sodio</u>
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcool, medicinali epatotossici, medicinali ematotossici
La probabilità che il metotrexato induca effetti epatotossici è aumentata dal regolare consumo di alcool e dall'assunzione concomitante di altri medicinali epatotossici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) devono essere monitorati con particolare attenzione. Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina). La somministrazione concomitante di metotrexato e leflunomide può aumentare l'incidenza di pancitopenia ed epatotossicità.

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

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

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

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

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

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

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

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

Altri medicinali antireumatici

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

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

Ossido Nitrico
L'uso di ossido nitrico potenzia l'effetto del metotrexato sul metabolismo dei folati, con conseguente aumento della tossicità come ad esempio grave e non prevedibile mielosoppressione e stomatite. Sebbene tale effetto possa essere ridotto mediante somministrazione di calcio folinato, l'uso concomitante deve essere evitato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile
È assolutamente necessario che durante la terapia con metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e devono essere utilizzati efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento con metotrexato e per almeno 6 mesi dopo il termine del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Prima di avviare la terapia, le donne in età fertile devono essere informate del rischio di malformazioni 11 associato al metotrexato, ed è necessario escludere con certezza che non sia in corso una gravidanza, ad esempio mediante un test di gravidanza. Durante il trattamento, i test di gravidanza devono essere ripetuti quando clinicamente necessari (ad esempio dopo ogni interruzione della contraccezione). Le pazienti in età fertile devono ricevere consigli sulla prevenzione e la pianificazione delle gravidanze.

Contraccezione maschile
Non è noto se metotrexato possa essere presente nello sperma. In studi su animali, il metotrexato ha mostrato di essere genotossico, quindi non è possibile escludere completamente il rischio di effetti genotossici sulle cellule spermatiche. L'evidenza clinica limitata non indica un rischio aumentato di malformazioni o aborto dopo l'esposizione paterna a basse dosi di metotrexato (meno di 30 mg/settimana). Per le dosi maggiori, non esistono dati sufficienti per stimare i rischi di malformazioni o aborto dopo l'esposizione paterna.

Come misure precauzionali, i pazienti di sesso maschile sessualmente attivi o le loro partner di sesso femminile devono usare metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento del paziente di sesso

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

maschile e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione di metotrexato. Gli uomini non devono donare sperma durante la terapia o nei 6 mesi dopo l'interruzione di metotrexato.

Gravidanza
La somministrazione di metotrexato è controindicata in gravidanza nelle indicazioni non oncologiche (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con metotrexato e fino a sei mesi dopo, devono essere fornite informazioni mediche sui rischi di effetti nocivi per il bambino associati al trattamento e devono essere eseguite ecografie per confermare che lo sviluppo fetale sia normale.
Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere paragrafo 5.3). Inoltre, il metotrexato, nell'uomo, ha mostrato un effetto teratogeno con segnalazioni di morte fetale e/o di anomalie congenite(ad esempio cranio-facciali, cardiovascolari e a carico del sistema nervoso centrale e degli arti).

Metotrexato è un potente agente teratogeno umano, con un rischio aumentato di aborti spontanei, ritardo di crescita intrauterina e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

• Aborti spontanei sono stati segnalati nel 42,5% delle donne gravide esposte a trattamento con basse dosi di metotrexato (meno di 30 mg/settimana), rispetto a un tasso del 22,5% segnalato nelle pazienti con malattia corrispondente e trattate con farmaci diversi da metotrexato.

• Difetti congeniti gravi sono stati segnalati nel 6,6% dei nati vivi di donne esposte a trattamento con basse dosi di metotrexato (meno di 30 mg/settimana) durante la gravidanza, rispetto a circa il 4% dei nati vivi delle pazienti con malattia corrispondente e trattate con farmaci diversi da metotrexato.

Nono sono disponibili dati sufficienti sull'esposizione a metotrexato durante la gravidanza a dosi superiori a 30 mg/settimana, ma sono prevedibili tassi maggiori di aborti spontanei e di malformazioni congenite.

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

Allattamento
Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può causare tossicità nel bambino allattato, il trattamento è controindicato durante il periodo di allattamento (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento durante il periodo di allattamento fosse necessario, l'allattamento deve essere interrotto prima del trattamento.

Fertilità

Metotrexato influenza la spermatogenesi e l'oogenesi e può ridurre la fertilità. Nell'uomo, è stato riportato che metotrexato può causare oligospermia, disfunzione mestruale e amenorrea. Nella maggior parte dei casi, questi effetti sembrano essere reversibili dopo l'interruzione della terapia.

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

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali stanchezza (comune) e capogiri (non comune); IMMUTREX altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari.
I pazienti devono essere istruiti alla cautela quando iniziano il trattamento con IMMUTREX e se tali effetti li riguardano, di evitare compiti potenzialmente pericolosi quali guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi a metotrexato includono la soppressione del midollo osseo, tossicità polmonare, epatotossicità, tossicità renale, neurotossicità, eventi tromboembolici, shock anafilattici e sindrome di Steven-Johnson.

Le reazioni avverse a metotrexato più frequentemente osservate (molto comuni) includono disordini gastrointestinali, come stomatite, dispepsia, dolore addominale, nausea, perdita di appetito e tests di funzionalità epatica alterati con valori elevati degli enzimi alanina aminotransferasi (ALAT), aspartato aminotransferasi (ASAT), bilirubina, alcalino fosfatasi.
Altre reazioni avverse frequenti (comuni) che si verificano sono leucopenia, anemia, trombocitopenia, mal di testa, stanchezza, sonnolenza, pneumonia, alveolite interstiziale/polmonite spesso associata con eosinofilia, ulcere orali, diarrea, esantema, eritema e prurito.

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

Tabella delle reazioni avverse

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza sono utilizzati i seguenti titoli:
Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1.000, < 1/100), raro (≥1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni
Non comune: faringite
Raro: infezioni (incluse riattivazione o inattivazione di infezioni croniche), sepsi, congiuntivite

Tumori benigni, maligni e non specificate (cisti e polipi compresi).
Molto raro: linfoma (vedere la descrizione sottostante)

Patologie del sistema emolinfopoietico
Comune: leucopenia, anemia, trombocitopenia.
Non comune: pancitopenia.
Molto raro: agranulocitosi, gravi depressioni del midollo osseo, malattie linfoproliferative (vedere la descrizione sottostante).
Non nota: eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario
Raro: reazioni allergiche, shock anafilattico, ipogammaglobulinemia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune: diabete mellito scompensato.

Disturbi psichiatrici
Non comune: depressione, confusione
Raro: alterazione dell'umore

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.
Non comune: Capogiri
Molto raro: dolore, astenia muscolare o parestesia agli arti, cambiamenti del gusto (gusto metallico), convulsioni, meningismo, meningite asettica acuta, paralisi.
Non nota: encefalopatia/leucoencefalopatia

Patologie dell'occhio
Raro: disturbi visivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto raro: compromissione della vista, retinopatia.

Patologie cardiache
Raro: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari
Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia. I sintomi che indicano una lesione polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca e non produttiva, respiro corto e febbre.
Raro: fibrosi polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii*, respiro corto e asma bronchiale, effusione pleurica.
Non nota: epistassi, emorragia alveolare polmonare

Patologie gastrointestinali
Molto comune: stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito, dolore addominale.
Comune: ulcere orali, diarrea.
Non comune: ulcere gastrointestinali e sanguinamento, enterite, vomito, pancreatite.
Raro: gengiviti.
Molto raro: ematemesi, emorragia, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)
Molto comune: alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento di ALAT, ASAT, fosfatasi alcalina, e bilirubina)
Non comune: cirrosi, fibrosi e steatosi epatica, riduzione della albumina serica.
Raro: epatite acuta.
Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: esantema, eritema, prurito.
Non comune: fotosensibilizzazione, perdita di capelli, aumento di noduli reumatici, ulcere della pelle, herpes zoster, vasculite, eruzioni erpetiformi della pelle, orticaria.
Raro: maggiore pigmentazione, acne, petecchie, ecchimosi, vasculite allergica.
Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), alterazioni della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, forunculosi, telangiectasia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.
Raro: fratture da stress.
Non nota: osteonecrosi della mandibola/mascella (secondaria ai disturbi linfoproliferativi)

Patologie renali e urinarie
Non comune: infiammazione e ulcera della vescica urinaria, compromissione renale, disturbi della minzione.
Raro: insufficienza renale, oliguria, anuria, disturbi elettrolitici.
Non nota: proteinuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune: infiammazione e ulcera della vagina.
Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, disturbi mestruali, perdite vaginali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Raro: febbre, ritardo di cicatrizzazione delle ferite.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

La somministrazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate con uso sotto-cutaneo solo lievi reazioni cutanee locali (come sensazioni di bruciore, eritema, gonfiore, decolorazione, prurito, grave prurito, dolore) regredite nel corso della terapia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Linfoma/malattie linfoproliferative: sono stati segnalati singoli casi di linfoma e altre malattie linfoproliferative, che in diversi casi sono rientrati nella norma, una volta sospeso il trattamento con metotrexato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi da sovradosaggio
La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema emopoietico.

b) Misure di intervento in caso di sovradosaggio
Il folinato di calcio è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti tossici indesiderati del metotrexato.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antineoplastici e immunomodulatori; immunosoppressori; altri immunosoppressori, Codice ATC: L04AX03
Medicinale antireumatico per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e forme poliartritiche di artrite idiopatica giovanile. Agente immunomodulante e anti-infiammatorio per il trattamento della malattia di Crohn.

Meccanismo di azione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Eliminazione
L'escrezione avviene principalmente per via renale come metotrexato immodificato, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.
Circa il 5-20 % di metotrexato e l'1-5% di 7-idrossimetotrexato sono eliminati per via biliare. Vi è una circolazione enteropatica intensa.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica
In studi sulla tossicità cronica nei topi, ratti e cani, gli effetti tossici sono stati osservati come lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Potenziale mutageno e cancerogeno
Studi di lunga durata su ratti, topi e criceti non hanno mostrato evidenze di potenziale sviluppo di tumori da metotrexato. Metotrexato induce mutazioni nei geni e nei cromosomi *in vitro* e *in vivo.* Vi è un sospetto effetto mutageno negli umani.

Tossicologia riproduttiva
Effetti teratogenici sono stati osservati in quattro specie (ratti, topi, conigli, gatti). Nella scimmia rhesus non si è osservata nessuna malformazione comparabile a quelle avvenute in umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore:
Siringhe pre-riempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago fisso per iniezione sottocutanea e tappo di protezione rigida. Tappo per lo stantuffo in clorobutile (tipo I) e aste dello stantuffo in plastica inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Solo monouso.

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

Istruzioni per l'uso sottocutaneo
I siti di iniezione più appropriati sono:
- parte superiore della coscia,
- addome, esclusa l'area periombelicale.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mundipharma Pharmaceuticals srl
Via G. Serbelloni 4, 20122
Milano
Italia

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

AIC n. 044149019 - "2,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 2,5mg/0,33 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149021 - "2,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 2,5mg/0,33 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149033 - "7,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 7,5mg/0,30 Ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149045 - "7,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 7,5mg/0,30 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149058 - "10 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 10mg/0,40 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149060 - "10 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempitae Da 10mg/0,40 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149072 - "12,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempitae Da 12,5mg/0,31 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149084 - "12,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 12,5mg/0,31 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149096 - "15 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 15mg/0,38 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149108 - "15 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 15mg/0,38 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana

AIC n. 044149110 - "17,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 17,5mg/0,44 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149122 - "17,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 17,5mg/0,44 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149134 - "20 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 20mg/0,50 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149146 - "20 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 20mg/0,50 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149159 - "22,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 22,5mg/0,56 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149161 - "22,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 22,5mg/0,56 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149173 - "25 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 25mg/0,63 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149185 - "25 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 25mg/0,63 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149197 - "27,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 27,5mg/0,69 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149209 - "27,5 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 27,5mg/0,69 ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149211 - "30 mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 30mg/0,75ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044149223 - "30 Mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 30mg/0,75ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).