

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nordimet 7,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 12,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 15 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 17,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 20 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 22,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nordimet 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Nordimet 7,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 12,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 15 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 17,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 22,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nordimet 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 25 mg di metotrexato.

Nordimet 7,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 7,5 mg di metotrexato in 0,3 mL.

Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 10 mg di metotrexato in 0,4 mL.

Nordimet 12,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 12,5 mg di metotrexato in 0,5 mL.

Nordimet 15 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 15 mg di metotrexato in 0,6 mL.

Nordimet 17,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 17,5 mg di metotrexato in 0,7 mL.

Nordimet 20 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 20 mg di metotrexato in 0,8 mL.

Nordimet 22,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 22,5 mg di metotrexato in 0,9 mL.

Nordimet 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 25 mg di metotrexato in 1,0 mL.

Nordimet 7,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 7,5 mg di metotrexato in 0,3 mL.

Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di metotrexato in 0,4 mL.

Nordimet 12,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 12,5 mg di metotrexato in 0,5 mL.

Nordimet 15 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 15 mg di metotrexato in 0,6 mL.

Nordimet 17,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 17,5 mg di metotrexato in 0,7 mL.

Nordimet 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di metotrexato in 0,8 mL.

Nordimet 22,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 22,5 mg di metotrexato in 0,9 mL.

Nordimet 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di metotrexato in 1,0 mL.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione trasparente, di colore giallo, con pH 8,0-9,0 e osmolalità di circa 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nordimet è indicato per il trattamento di

- artrite reumatoide in fase attiva in pazienti adulti,
- forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile (AIG) severa in fase attiva, quando la risposta ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) risulti inadeguata,
- psoriasi a placche da moderata a severa in adulti candidati a terapia sistemica e artrite psoriasica severa, in pazienti adulti.
- induzione della remissione nella malattia di Crohn moderata, steroide-dipendente, nei pazienti adulti, in associazione con corticosteroidi e per il mantenimento della remissione, come monoterapia, nei pazienti che hanno risposto al metotrexato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il metotrexato deve essere prescritto solo da medici con esperienza nell'uso del metotrexato e che conoscano a fondo i rischi di una terapia con metotrexato.

I pazienti devono essere istruiti e preparati alla corretta tecnica di iniezione per l'autosomministrazione del metotrexato. La prima iniezione di Nordimet deve essere eseguita sotto diretto controllo medico.

Avvertenze importanti sul dosaggio di Nordimet

Nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile attiva, della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della malattia di Crohn che richiedono un'unica dose settimanale, Nordimet **deve essere usato solo una volta alla settimana**. Errori di dosaggio di Nordimet possono causare gravi effetti

avversi, incluso il decesso. Leggere attentamente questa sezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Quando si passa dalla somministrazione orale a quella sottocutanea, può essere necessaria una riduzione della dose, a causa della diversa biodisponibilità del metotrexato dopo somministrazione orale.

Può essere presa in considerazione un'integrazione con acido folico o folinico, in conformità alle attuali linee guida terapeutiche.

La durata complessiva del trattamento deve essere decisa dal medico.

Posologia

Dosaggio nei pazienti adulti con artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana, con somministrazione sottocutanea. In base all'attività individuale della malattia e alla tollerabilità del paziente, la dose iniziale può essere aumentata. In generale, la dose settimanale non deve essere superiore a 25 mg. Deve essere inoltre considerato, che dosi superiori a 20 mg a settimana possono essere associati ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare. La risposta al trattamento è attesa dopo circa 4-8 settimane. Dopo aver ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente, fino alla dose efficace di mantenimento, più bassa possibile. I sintomi possono ripresentarsi dopo l'interruzione del trattamento.

Il trattamento dell'artrite reumatoide con metotrexato è un trattamento a lungo termine.

Dosaggio nei pazienti con psoriasi a placche e artrite psoriasica

Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 5-10 mg per via sottocutanea, una settimana prima dell'inizio della terapia, al fine di evidenziare eventuali effetti avversi idiosincratichi. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana. La dose deve essere, gradualmente aumentata, ma, in generale, non deve essere superata la dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Deve essere inoltre considerato, che dosi superiori a 20 mg a settimana possono essere associate ad un significativo aumento della tossicità, in particolare alla soppressione midollare. La risposta al trattamento è attesa dopo circa 2-6 settimane. In base al quadro clinico e alle modifiche dei parametri di laboratorio, la terapia dovrà essere proseguita o interrotta.

Dopo aver ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, la dose deve essere, gradualmente ridotta fino alla dose di mantenimento efficace più bassa possibile. In casi eccezionali, una dose superiore a 25 mg può essere clinicamente giustificata, ma non deve essere superata la dose settimanale di 30 mg di metotrexato, per non aumentare notevolmente la tossicità.

Il trattamento con metotrexato della psoriasi a placche da moderata a severa e dell'artrite psoriasica severa, è un trattamento a lungo termine.

Dosaggio nei pazienti adulti con malattia di Crohn

Trattamento di induzione

25 mg/settimana somministrati per via sottocutanea.

Non appena i pazienti hanno risposto adeguatamente alla terapia combinata, i corticosteroidi devono essere ridotti gradualmente. La risposta al trattamento è prevedibile dopo 8-12 settimane.

Trattamento di mantenimento

15 mg/settimana somministrati per via sottocutanea, come monoterapia, se il paziente è entrato in remissione.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani deve essere presa in considerazione una riduzione della dose a causa di una diminuzione della funzionalità epatica e di quella renale oltre ad una minore disponibilità di riserve di folati, con l'avanzare dell'età (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 4.8 e 5.2).

Compromissione renale

Il metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La dose deve essere adeguata come segue:

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	Nordimet non deve essere usato

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con significativa malattia epatica pregressa o in corso, in particolare se causata da abuso di alcol, il metotrexato non deve essere somministrato o somministrato con la massima precauzione. Il metotrexato è controindicato in caso di valori della bilirubina > 5 mg/dL (85,5 µmol/L) (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con sequestro nel terzo spazio (versamento della pleura, ascite)

In pazienti con sequestro nel terzo spazio, l'emivita del metotrexato può essere fino a 4 volte più lunga, rendendo necessaria una riduzione della dose o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Dosaggio nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni, con forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10-15 mg/m² per area di superficie corporea (BSA) a settimana. Nei casi refrattari alla terapia, la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m² di BSA a settimana. Tuttavia, nel caso in cui venga aumentata la dose, è necessario aumentare la frequenza del monitoraggio. La somministrazione per via parenterale è limitata alle iniezioni sottocutanee. I pazienti con AIG devono sempre essere indirizzati ad un centro reumatologico specializzato nel trattamento di bambini/adolescenti.

La sicurezza e l'efficacia di Nordimet nei bambini di età < 3 non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Deve essere chiaramente spiegato al paziente che Nordimet viene somministrato una sola volta alla settimana. Si raccomanda di stabilire un giorno specifico della settimana come "giorno dell'iniezione".

Nordimet deve essere somministrato per via sottocutanea (vedere paragrafo 6.6.).

Medicinale esclusivamente monouso. La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Utilizzare solamente soluzioni limpide prive di particelle in sospensione.

Deve essere evitato qualsiasi contatto di metotrexato con la pelle e le mucose. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sull'uso della penna o della siringa preriempite, consultare il foglio illustrativo. .

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Severa compromissione epatica, con livello della bilirubina > 5 mg/dL (85,5 µmol/L) (vedere paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- Severa compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Discrasia ematica preesistente, quale ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o significativa anemia.
- Immunodeficienza.
- Gravi infezioni acute o croniche, quali tubercolosi e HIV.
- Stomatite, ulcerazioni del cavo orale e accertata ulcera gastrointestinale in fase attiva.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere spiegato chiaramente che la terapia deve essere somministrata una volta a settimana e non tutti i giorni. Una somministrazione non corretta di metotrexato può causare reazioni avverse severe, potenzialmente fatali. Gli operatori sanitari e i pazienti devono ricevere istruzioni chiare.

I pazienti in terapia devono essere adeguatamente monitorati in modo che possano essere individuati e valutati con la massima tempestività gli eventuali segni di effetti tossici o di reazioni avverse. Pertanto, il metotrexato deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate nell'uso della terapia con antimetaboliti.

A causa della possibilità di reazioni tossiche severe o potenzialmente fatali, il medico deve informare accuratamente i pazienti circa i rischi (inclusi segni e sintomi precoci di tossicità) connessi alla terapia e delle misure di sicurezza raccomandate. I pazienti devono essere informati della necessità di consultare immediatamente il medico se dovessero manifestarsi sintomi di intossicazione e della necessità di un successivo monitoraggio dei sintomi di intossicazione (incluse regolari analisi di laboratorio).

Le dosi superiori a 20 mg/settimana possono essere associate ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare.

Evitare il contatto di metotrexato con le mucose. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere lavate con abbondante acqua.

Fertilità e riproduzione

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 Nordimet. 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.

Controlli e misure di sicurezza raccomandati

Prima dell'inizio o alla ripresa della terapia, dopo un periodo di interruzione

È necessario eseguire le seguenti analisi: esame emocromocitometrico completo, con conta ematica differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test della funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere tubercolosi ed epatite.

Durante la terapia

Le seguenti analisi devono essere eseguite ogni settimana, nelle prime due settimane, ogni due settimane nel mese seguente; successivamente, in base alla conta leucocitaria e alla stabilità del paziente, almeno una volta al mese nei sei mesi seguenti e almeno ogni tre mesi successivamente. Se il medicinale viene somministrato ad una dose più alta, valutare la possibilità di intensificare la frequenza del monitoraggio. In particolare i pazienti anziani devono essere sottoposti ad analisi per la determinazione di segni precoci di tossicità a intervalli regolari frequenti.

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

Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica.

La soppressione ematopoietica indotta da metotrexato può manifestarsi in modo improvviso e a dosaggi apparentemente sicuri. Nell'eventualità di qualsiasi diminuzione significativa della conta leucocitaria o piastrinica, è necessario interrompere immediatamente il trattamento e instaurare una adeguata terapia di supporto. Ai pazienti deve essere spiegato di riferire la comparsa di tutti gli eventuali segni e sintomi associabili alla presenza di un'infezione. I pazienti sottoposti a contemporanea terapia ematotossica (ad es., con leflunomide) devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio della conta ematica e piastrinica.

Esami della funzionalità epatica.

Interrompere o non iniziare il trattamento in caso di presenza di alterazioni persistenti o significative degli esami della funzionalità epatica, di altre indagini non invasive della fibrosi epatica o della biopsia epatica.

Aumenti transitori delle transaminasi fino a due o tre volte il limite normale superiore sono stati segnalati nei pazienti con una frequenza del 13-20%. Un incremento persistente degli enzimi epatici e/o una riduzione dell'albumina sierica possono essere indice di severa epatotossicità. Nell'eventualità di un incremento persistente degli enzimi epatici, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della terapia.

Le alterazioni istologiche, la fibrosi e più raramente la cirrosi epatica possono non essere precedute da esami della funzionalità epatica anormali. Ci sono casi di cirrosi in cui le transaminasi sono normali. Pertanto, per il monitoraggio delle condizioni del fegato dovrebbero essere considerati metodi diagnostici non invasivi, oltre agli esami della funzionalità epatica. La biopsia epatica dovrebbe essere considerata su base individuale, tenendo conto delle comorbidità del paziente, dell'anamnesi medica e dei rischi legati alla biopsia. I fattori di rischio per l'epatotossicità includono anamnesi clinica di abuso di alcol, incremento persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità e pregressa esposizione a farmaci epatotossici o a sostanze chimiche epatotossiche e trattamento prolungato con metotrexato.

Durante la terapia non devono essere somministrati altri medicinali che possano compromettere la funzionalità epatica, a meno che non sia assolutamente necessario. Deve essere evitato il consumo di alcol (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali epatotossici, è necessario effettuare un monitoraggio più rigoroso degli enzimi epatici.

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, è necessaria una maggiore cautela, in quanto durante il trattamento con metotrexato sono stati segnalati casi isolati di cirrosi epatica, senza aumento delle transaminasi.

Funzionalità renale

È necessario monitorare la funzionalità renale attraverso test della funzionalità renale e analisi delle urine (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). In caso di aumento dei livelli di creatinina sierica, la dose deve essere ridotta. Poiché il metotrexato è eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di compromissione renale, è prevedibile un aumento delle concentrazioni che può causare reazioni avverse severe. Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es., nei pazienti anziani), è necessario un monitoraggio più frequente. Ciò si applica in particolare in caso di contemporanea somministrazione di medicinali che influiscono sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare compromissione renale (ad es., FANS), o indurre, potenzialmente, alterazioni ematopoietiche. Nei pazienti con danno della funzionalità renale, la somministrazione di FANS non è raccomandata. Anche la disidratazione può intensificare la tossicità del metotrexato.

Valutazione del sistema respiratorio

Interrogare i pazienti su possibili disfunzioni polmonari e, se necessario, sottoporli a test della funzionalità polmonare. Può manifestarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica. Sono stati segnalati casi di decesso. Dispnea, tosse (soprattutto secca e non produttiva), dolore toracico e febbre, costituiscono la sintomatologia tipica della patologia, per la quale i pazienti devono essere controllati ad ogni visita di follow-up. I pazienti devono essere informati del rischio di polmonite e deve essere loro spiegata la necessità di contattare immediatamente il medico, in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea.

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 e ad altre comorbidità. In caso di sospetta emorragia alveolare polmonare si consiglia di eseguire tempestivamente esami approfonditi per confermare la diagnosi.

Nei pazienti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere interrotto e devono essere effettuate indagini accurate (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 metotrexato, iniziare la terapia con cortisonici e interrompere definitivamente la somministrazione del metotrexato.

Le malattie polmonari indotte dal metotrexato non sono sempre completamente reversibili.

La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del trattamento con metotrexato. Le malattie polmonari indotte dal metotrexato, come la polmonite, possono manifestarsi in modo acuto in qualsiasi momento della terapia e i casi segnalati non sono sempre stati completamente reversibili e la loro insorgenza è stata segnalata con tutti i dosaggi (incluse le dosi basse di 7,5 mg/settimana).

Durante la terapia con metotrexato possono manifestarsi infezioni opportunistiche, inclusa polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, che può avere un decorso fatale. Nei pazienti che presentano sintomi polmonari, è necessario prendere in considerazione la possibilità di una polmonite da *Pneumocystis jiroveci*.

Particolare precauzione è richiesta nei pazienti con funzionalità polmonare compromessa.

Misure di sicurezza generali

A causa dell'effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ai vaccini e alterare i risultati dei test immunologici. Pertanto, non devono essere effettuate contemporaneamente vaccinazioni con vaccini vivi.

Precauzioni particolari sono necessarie in presenza di infezioni inattive, croniche (ad es., herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C), a causa di una possibile attivazione.

Nei pazienti che ricevono 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 iniziare una terapia citotossica.

Nei pazienti con accumulo di liquidi nelle cavità corporee (“nel terzo spazio”), come asciti o versamenti pleurici, l'emivita di eliminazione plasmatica del metotrexato è prolungata. I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio della terapia con metotrexato.

Condizioni che causano disidratazione, quali vomito, diarrea o stomatite, possono aumentare la tossicità del metotrexato a causa di un aumento dei livelli del principio attivo. In questi casi, l'uso del metotrexato deve essere interrotto fino alla scomparsa dei sintomi.

Diarrea e stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici del farmaco e ne richiedono la sospensione per evitare la comparsa di enterite emorragica e morte a causa di perforazione intestinale. In caso di comparsa di ematemesi, colorazione nera delle feci o presenza di sangue nelle feci, la terapia deve essere interrotta.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti trattati con metotrexato, per lo più in associazione ad altri farmaci immunosoppressori. La PML può essere fatale e deve essere considerata nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con la comparsa o il peggioramento di sintomi neurologici.

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

L'uso nei bambini di età inferiore a 3 anni non è raccomandato, non essendo disponibili dati sufficienti sull'efficacia e sulla sicurezza per questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Durante la terapia con metotrexato, possono ricomparire dermatite da radioterapia e lesioni simili a ustioni solari (*recall reaction*). Le lesioni psoriasiche possono essere esacerbate dalle radiazioni UV in caso di contemporanea somministrazione di metotrexato.

È stato segnalato che, in rari casi, la contemporanea somministrazione di antagonisti dei folati, come trimetoprim/sulfametoxazolo, può causare pancitopenia megaloblastica acuta.

Nei pazienti oncologici trattati con metotrexato, sono stati segnalati casi di encefalopatia / leucoencefalopatia e non è possibile escluderne la comparsa nella terapia con metotrexato per indicazioni non oncologiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

FANS incluso acido salicilico

Negli esperimenti condotti sugli animali, i FANS, tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante a pazienti affetti da artrite reumatoide, le reazioni avverse non sono aumentate. Pertanto, il trattamento dell'artrite reumatoide con tali medicinali può essere continuato anche in corso di terapia con metotrexato a basse dosi, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

Epatotossicità

Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri medicinali epatotossici, aumenta la

probabilità di effetti epatotossici indotti dal metotrexato. Durante il trattamento con metotrexato deve essere evitato il consumo di alcolici.

Durante la terapia con metotrexato, i pazienti in trattamento contemporaneo con medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio, leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi), devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'epatotossicità.

Medicinali ematotossici

La somministrazione di altri medicinali ematotossici (ad es., metamizolo), aumenta la probabilità di effetti ematotossici severi indotti dal metotrexato.

Interazioni farmacocinetiche

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

Alterazioni della biodisponibilità del metotrexato

Medicinali quali salicilati, fenilbutazone, fenitoina, barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi e acido p-aminobenzoico, influiscono sul legame tra metotrexato e albumina sierica, aumentandone la biodisponibilità (incremento indiretto della dose). Anche il probenecid e gli acidi organici deboli possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguente aumento indiretto della dose.

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

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo, come pure gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili, possono ridurre l'assorbimento intestinale del metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica, a causa dell'inibizione della flora intestinale o della soppressione del metabolismo batterico.

La colestiramina può aumentare l'eliminazione non renale del metotrexato interrompendo la circolazione enteroepatica. In associazione con altri medicinali citostatici è necessario considerare un ritardo della clearance del metotrexato.

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

Sostanze che possono avere effetti avversi sul midollo osseo. In caso di (pre)trattamento con medicinali con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (ad esempio, sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), durante la terapia con metotrexato deve essere tenuto presente il rischio di marcate alterazioni del sistema ematopoietico.

Metabolismo dei folati

La contemporanea somministrazione di medicinali che provocano una carenza di folati (ad esempio, sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo), può causare un aumento della tossicità del metotrexato. Pertanto, il medicinale deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con carenza accertata di acido folico.

D'altro canto, la contemporanea somministrazione di medicinali contenenti acido folinico o di

preparati vitaminici a base di acido folico, o suoi derivati, può ridurre l'efficacia del metotrexato.

L'uso di protossido di azoto potenzia l'effetto del metotrexato sul metabolismo dei folati, con un aumento della tossicità, come severa e imprevedibile mielosoppressione e stomatite. Anche se l'effetto può essere ridotto mediante somministrazione di calcio folinato l'uso concomitante di protossido di azoto e metotrexato deve essere evitato.

Benché l'uso contemporaneo di sulfasalazina e metotrexato possa aumentare l'efficacia del metotrexato, in quanto la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse, queste sono state osservate soltanto in singoli pazienti all'interno di numerosi studi.

Altri antireumatici

La contemporanea somministrazione di altri medicinali antireumatici (ad es., composti dell'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfalazina, azatioprina), non lascia generalmente prevedere un aumento della tossicità del metotrexato.

Ciclosporina

La ciclosporina può potenziare l'efficacia e la tossicità del metotrexato. Esiste un aumento del rischio di disfunzione renale. Inoltre, esiste la plausibilità biologica di un'eccessiva immunosoppressione e delle complicanze ad essa associate.

Teofillina e caffeina

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina. Pertanto, in caso di trattamento contemporaneo con metotrexato è bene tenere sotto controllo la concentrazione ematica della teofillina.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'efficacia del trattamento può essere ridotta dalle possibili interazioni tra metotrexato e metilxantine, a livello dei recettori dell'adenosina.

Leflunomide

L'uso combinato di metotrexato e leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia. Il metotrexato induce, inoltre, un aumento dei livelli plasmatici delle mercaptopurine. Pertanto, l'uso contemporaneo di tali sostanze può rendere necessario un adattamento del dosaggio.

Medicinali immunomodulanti

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

Radioterapia

Durante l'uso di metotrexato, la radioterapia può aumentare il rischio di necrosi ossea e dei tessuti molli.

Vaccini

A causa del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test (procedure immunologiche per il rilevamento della reazione immunitaria). Pertanto, durante la terapia con metotrexato non devono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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 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 maschile e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione di metotrexato. Gli uomini non devono donare sperma durante la terapia o nei 3 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.

Non 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 avere effetti tossici sui bambini allattati al seno, la somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Se fosse necessario somministrare metotrexato durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'inizio della terapia.

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

Nordimet influisce in modo minore sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante il trattamento possono comparire sintomi a carico del sistema nervoso centrale (SNC), come stanchezza e confusione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi osservate con metotrexato includono soppressione midollare, tossicità polmonare, epatotossicità, tossicità renale, neurotossicità, eventi tromboembolici, shock anafilattico e sindrome di Steven-Johnson.

Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza (molto comuni) del metotrexato includono disturbi gastrointestinali (ad es., stomatite, dispepsia, dolore addominale, nausea, perdita dell'appetito) e prove di funzionalità epatica anormali (ad es., aumento dei valori di alanina aminotransferasi (ALAT), aspartato aminotransferasi (ASAT), bilirubina, fosfatasi alcalina). Altre reazioni avverse frequenti (comuni) sono leucopenia, anemia, piastrinopenia, cefalea, stanchezza, sonnolenza, polmonite, alveolite/polmonite interstiziale, frequentemente associate a eosinofilia, ulcere orali, diarrea, esantema, eritema e prurito.

Le reazioni avverse più rilevanti sono la soppressione del sistema ematopoietico e patologie gastrointestinali.

Elenco delle reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni

Non comune: faringite.

Raro: infezioni (incl. riattivazione di infezioni croniche inattive), sepsi, congiuntivite.

Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi).

Molto raro: linfoma (vedere "descrizione" qui sotto)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, anemia, piastrinopenia.

Non comune: pancitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, gravi casi di depressione midollare, disturbi linfoproliferativi (vedere la descrizione di seguito)

Non nota: eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni allergiche, shock anafilattico, ipogammaglobulinemia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: precipitazione di diabete mellito.

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, confusione.

Raro: alterazioni dell'umore.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: capogiro.

Molto raro: dolore, astenia muscolare, parestesia/ipoestesia, gusto modificato (sapore metallico), convulsioni, meningismo, meningite asettica acuta, paralisi.

Non nota: encefalopatia/leucoencefalopatia.

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi visivi.

Molto raro: compromissione della visione, retinopatia.

Patologie cardiache

Raro: pericardite, versamento pericardico, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite, alveolite/infezione polmonare interstiziale, frequentemente associate a eosinofilia. I sintomi che possono indicare una patologia polmonare potenzialmente severa (polmonite interstiziale) sono: tosse secca, non produttiva, dispnea e febbre.

Raro: fibrosi polmonare, polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, dispnea e asma bronchiale, versamento pleurico.

Non nota: epistassi, emorragia alveolare polmonare.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: stomatite, dispepsia, nausea, perdita dell'appetito, dolore addominale.

Comune: ulcere orali, diarrea.

Non comune: ulcerazioni ed emorragie del tratto gastrointestinale, enterite, vomito, pancreatite.

Raro: gengivite.

Molto raro: ematemesi, ematorrea, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: prove di funzionalità epatica anormali (aumento di ALAT, ASAT, fosfatasi alcalina e bilirubina).

Non comune: cirrosi, fibrosi e degenerazione grassa del fegato, riduzione dell'albumina sierica.

Raro: epatite acuta.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema, eritema, prurito.

Non comune: fotosensibilizzazione, caduta dei capelli, aumento dei noduli reumatoidi, ulcere cutanee, herpes zoster, vasculite, eruzioni cutanee erpetiformi, orticaria.

Raro: aumento della pigmentazione, acne, petecchie, ecchimosi, vasculite allergica.

Molto raro: sindrome di Steven-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), aumento

delle modificazioni pigmentarie delle unghie, paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia.
Non nota: esfoliazione cutanea/dermatite esfoliativa

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Raro: fratture da sforzo.

Non nota: osteonecrosi della mandibola/mascella (secondaria alle malattie linfoproliferative)

Patologie renali e urinarie

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

Raro: insufficienza renale, oliguria, anuria, alterazioni elettrolitiche.

Non nota: proteinuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: infiammazione e ulcere vaginali.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale, secrezione vaginale.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: febbre, alterazione della guarigione delle ferite.

Non nota: astenia, necrosi in sede di iniezione, edema.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfoma/disturbi linfoproliferativi

Sono stati segnalati singoli casi di linfoma e altri disturbi linfoproliferativi, che in diversi casi sono rientrati nella norma, una volta sospeso il trattamento con metotrexato.

La comparsa di effetti indesiderati e il loro grado di severità dipendono dalla dose e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché effetti indesiderati severi possono insorgere anche a basse dosi, è indispensabile sottoporre i pazienti a controlli medici periodici ad intervalli ravvicinati.

Nella somministrazione di metotrexato per via sottocutanea sono state osservate solo reazioni cutanee locali lievi (quali sensazione di bruciore, eritema, gonfiore, alterazione del colore, prurito, prurito severo, dolore), che vanno riducendosi nel corso del trattamento.

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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

Gli effetti tossici avversi del metotrexato colpiscono soprattutto il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale. I sintomi includono leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depressione midollare, mucosite, stomatite, ulcerazione orale, nausea, vomito, ulcerazione e sanguinamenti gastrointestinali. Alcuni pazienti non hanno manifestato segni di sovradosaggio. Sono stati segnalati decessi conseguenti a sepsi, shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

Trattamento del sovradosaggio

Il calcio folinato è un antidoto specifico per neutralizzare gli effetti avversi tossici del metotrexato. In caso di sovradosaggio accidentale, deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o

intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore a quella del metotrexato somministrato, continuando la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a 10^{-7} mol/L.

Nei casi di grave sovradosaggio può essere necessario ricorrere a idratazione e alcalinizzazione delle urine per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi standard o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata riportata con emodialisi intermittente acuta, eseguita con un dializzatore ad alto flusso.

Nei pazienti con artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite psoriasica o psoriasi a placche, la somministrazione di acido folico o folinico può ridurre la tossicità del metotrexato (sintomi gastrointestinali, infiammazioni della mucosa orale, perdita di capelli e aumento degli enzimi epatici) (vedere paragrafo 4.5). Prima di impiegare medicinali a base di acido folico, si raccomanda di controllare i livelli di vitamina B₁₂, in quanto l'acido folico può mascherare la presenza di una carenza di vitamina B₁₂, soprattutto negli adulti di età superiore a 50 anni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori. Codice ATC: L04AX03

Meccanismo di azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio sulle iniezioni settimanali di metotrexato in un gruppo di pazienti con malattia di Crohn cronicamente attiva (nonostante almeno tre mesi di terapia con prednisone), ha mostrato che metotrexato era più efficace del placebo nel migliorare i sintomi e ridurre il fabbisogno di prednisone. Complessivamente 141 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere metotrexato (25 mg/settimana) o placebo. Dopo 16 settimane, 37 pazienti (39,4%) del gruppo metotrexato erano in remissione clinica, rispetto a 9 pazienti (19,4%, $P=0,025$;) del gruppo placebo. I pazienti del gruppo metotrexato hanno ricevuto complessivamente meno prednisone e il loro punteggio medio dell'Indice di attività della malattia di Crohn era significativamente inferiore rispetto a quello del gruppo placebo ($P=0,026$ e $P=0,002$, rispettivamente). [Feagan et al (1995)]

Uno studio su pazienti entrati in remissione dopo 16-24 settimane di trattamento con 25 mg di metotrexato, ha mostrato che una bassa dose di metotrexato mantiene la remissione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere metotrexato alla dose di 15 mg *I.M.* una volta alla settimana o placebo per 40 settimane. Alla settimana 40, 26 pazienti (65%) del gruppo metotrexato erano in remissione e un numero minore di pazienti ha richiesto la somministrazione di prednisone a causa di una recidiva (28%), rispetto al gruppo placebo (39%; $P=0,04$ e 58%, $P=0,01$, rispettivamente). [Feagan et al (2000)]

Gli eventi avversi osservati negli studi condotti con metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn a dosi cumulative non hanno mostrato un profilo di sicurezza del metotrexato diverso da quello già noto. Pertanto, per l'uso di metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn devono essere

adottate precauzioni simili a quelle adottate per le altre indicazioni reumatiche e non reumatiche di metotrexato (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, metotrexato è assorbito dal tratto gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da 7,5 mg/m² a 80 mg/m² di area di superficie corporea), la biodisponibilità media è circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) da soggetto a soggetto e anche nello stesso soggetto. Le massime concentrazioni plasmatiche sono raggiunte entro 1-2 ore. Le somministrazioni per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare hanno mostrato una biodisponibilità simile.

Distribuzione

Circa il 50% di metotrexato si lega alle proteine sieriche. Al momento della distribuzione nei tessuti si potranno raggiungere elevate concentrazioni nel fegato, nei reni e nella milza, sotto forma di poliglutammati, che possono essere trattenuti per settimane o mesi. Quando è somministrato a piccole dosi, quantità minime di metotrexato passano nei liquidi corporei, mentre con dosaggi elevati (300 mg/kg di peso corporeo), sono state rilevate concentrazioni comprese tra 4 e 7 mcg/mL, nei liquidi corporei. L'emivita terminale media è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore). Nei pazienti con sequestro in terzo spazio (versamento della pleura, ascite), l'emivita può arrivare ad essere fino a 4 volte più lunga di quella normale.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Il medicinale viene escreto essenzialmente in forma inalterata soprattutto attraverso i reni, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Circa il 5-20% di metotrexato e l'1-5% del 7-idrossi-metotrexato, sono escreti attraverso la bile. Si evidenzia, inoltre, una marcata circolazione enteroepatica.

In caso di insufficienza renale, l'eliminazione è significativamente più lunga. Non è noto se vi sia un'alterazione dell'eliminazione nei pazienti con insufficienza epatica.

Il 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 evidenziato effetti tossici quali lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nel ratto, nel topo e nel criceto non hanno evidenziato un potenziale tumorigenico di metotrexato. Metotrexato induce mutazioni genetiche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta che abbia un effetto mutageno nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati individuati 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

Sodio cloruro
Sodio idrossido (per la correzione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere 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 la penna o la siringa preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Penna preriempita

Penna preriempita con siringa da 1 mL, in vetro di tipo I, con ago presaldato in acciaio inossidabile e tappo dello stantuffo in gomma clorobutilica. Le penne preriempite contengono 0,3 mL, 0,4 mL, 0,5 mL, 0,6 mL, 0,7 mL, 0,8 mL, 0,9 mL o 1,0 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene 1 penna preriempita e un tampone imbevuto di alcol, mentre le confezioni multiple contengono 4 (4 confezioni da 1 o 1 confezione da 4), 6 (6 confezioni da 1) e 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite e rispettivamente 4, 6 e 12 tamponi imbevuti di alcol.

Siringa preriempita

Siringa preriempita con siringa da 1 mL in vetro (di tipo I), con ago presaldato in acciaio inossidabile, tappo dello stantuffo in gomma clorobutilica e protezione per l'ago per impedire lesioni da ago e il suo riutilizzo. Le siringhe preriempite contengono 0,3 mL, 0,4 mL, 0,5 mL, 0,6 mL, 0,7 mL, 0,8 mL, 0,9 mL o 1,0 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita e due tamponi imbevuti di alcol, mentre le confezioni multiple contengono 4 (4 confezioni da 1), 6 (6 confezioni da 1) e 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite e rispettivamente 8, 12 e 24 tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La manipolazione e lo smaltimento devono essere effettuati in conformità con la normativa nazionale vigente per gli altri preparati citotossici. Il personale sanitario femminile in stato di gravidanza non deve maneggiare e/o somministrare metotrexato.

Metotrexato non deve entrare in contatto con la pelle e le mucose. In caso di contaminazione, la zona

interessata deve essere sciacquata immediatamente con abbondante acqua.

Nordimet è esclusivamente monouso e l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Paesi Bassi

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

Nordimet 7,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/001 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/009 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/010 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/057 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/058 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/002 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/011 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/012 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/059 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/060 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 12,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/003 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/013 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/014 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/061 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/062 - confezione multipla; 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 15 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/004 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/015 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/016 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/063 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/064 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 17,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/005 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/017 - confezione multipla; 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/018 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/065 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/066 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 20 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/006 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/019 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/020 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/067 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/068 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 22,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/007 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/021 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/022 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/069 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/070 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1124/008 - 1 penna preriempita
EU/1/16/1124/023 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/024 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite
EU/1/16/1124/071 - 4 penne preriempite
EU/1/16/1124/072 - confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

Nordimet 7,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/025 - 1 siringa preriempita
EU/1/16/1124/026 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/027 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/049 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/028 - 1 siringa preriempita
EU/1/16/1124/029 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/030 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/050 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 12,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/031 - 1 siringa preriempita
EU/1/16/1124/032 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/033 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/051 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 15 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/034 - 1 siringa preriempita
EU/1/16/1124/035 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/036 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/052 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 17,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/037 - 1 siringa preriempita
EU/1/16/1124/038 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite
EU/1/16/1124/039 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/053 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/040 - 1 siringa preriempita

EU/1/16/1124/041 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/042 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/054 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 22,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/043 - 1 siringa preriempita

EU/1/16/1124/044 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/045 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/055 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

Nordimet 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1124/046 - 1 siringa preriempita

EU/1/16/1124/047 - confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/048 - confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite

EU/1/16/1124/056 - confezione multipla: 12 (12 confezioni da 1) siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 agosto 2016

Data del rinnovo più recente: 21 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, (<http://www.ema.europa.eu>).

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Cenexi - Laboratoires Thissen S.A.

Rue de la Papyrée 2-6

B-1420 Braine-L'Alleud

Belgio

QPharma AB

Agneslundsvagen 27

P.O. Box 590

SE-201 25 Malmo

Svezia

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

3400 Hillerød

Danimarca

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di

farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare questionari di follow-up mirati concordati per tutti gli errori terapeutici che comportano un sovradosaggio.	A decorrere dalla data di notifica della decisione della Commissione

*Referral EMEA/H/A-31/1463

Agenzia Italiana del Farmaco