

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Methofill 7,5 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

Methofill 10 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

Methofill 12,5 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

Methofill 15 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

Methofill 17,5 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

Methofill 20 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

Methofill 25 mg soluzione per iniezione in iniettore pre-riempito

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 iniettore pre-riempito da 0,15 ml contiene 7,5 mg di metotrexato.

1 iniettore pre-riempito da 0,20 ml contiene 10 mg di metotrexato.

1 iniettore pre-riempito da 0,25 ml contiene 12,5 mg di metotrexato.

1 iniettore pre-riempito da 0,30 ml contiene 15 mg di metotrexato.

1 iniettore pre-riempito da 0,35 ml contiene 17,5 mg di metotrexato.

1 iniettore pre-riempito da 0,40 ml contiene 20 mg di metotrexato.

1 iniettore pre-riempito da 0,50 ml contiene 25 mg di metotrexato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in iniettore pre-riempito.

Soluzione limpida dal giallo al marrone.

pH: 7,0-9,0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Metotrexato è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva nei pazienti adulti.
- forme poliartritiche gravi, artrite idiopatica giovanile in fase attiva, quando la risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) è risultata inadeguata.
- grave psoriasi recalcitrante invalidante, non adeguatamente sensibile ad altre forme di terapia, come la fototerapia, PUVA e i retinoidi, e grave artrite psoriasica nei pazienti adulti.
- morbo di Crohn da lieve a moderato, da solo o in combinazione con corticosteroidi in pazienti refrattari o intolleranti a tiopurine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metotrexato deve essere prescritto solo da medici che hanno un'esperienza nell'uso del metotrexato e una completa comprensione dei rischi associati alla terapia con metotrexato. Se la situazione clinica lo permette, il medico curante può, in determinati casi, delegare la somministrazione sottocutanea al paziente.

I pazienti devono ricevere istruzioni e formazione in merito alla tecnica di iniezione adeguata in caso di autosomministrazione di metotrexato. La prima iniezione di metotrexato deve essere effettuata sotto diretto controllo medico. Il metotrexato viene iniettato **una volta alla settimana**.

Il paziente deve essere esplicitamente informato riguardo **la somministrazione una volta alla settimana**. Si consiglia di stabilire uno specifico giorno della settimana appropriato come giorno per l'iniezione.

Avvertenza importante sul dosaggio di Metotrexato

Nel trattamento di Artrite reumatoide, Artrite idiopatica giovanile, Artrite psoriasica, Psoriasi, Morbo di Crohn, Metotrexato **deve essere assunto solo una volta alla settimana**. Errori di dosaggio nell'utilizzo di Metotrexato possono causare gravi reazioni avverse, tra cui il decesso. Leggere molto attentamente questo paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta nei pazienti aventi un terzo spazio di distribuzione (ascite, versamento pleurico). Questi pazienti richiedono un monitoraggio particolarmente attento per la tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafo 5.2 e 4.4).

Posologia

Dosaggio negli adulti con artrite reumatoide

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato **una volta alla settimana**, somministrata per via sottocutanea. A seconda della singola attività della malattia e della tollerabilità da parte del paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradualmente di 2,5 mg a settimana. In generale non si deve superare la dose settimanale di 25 mg. Tuttavia, dosi superiori a 20 mg/settimana sono associate ad un significativo aumento della tossicità, in particolare della mielosoppressione. La risposta al trattamento può essere prevista dopo circa 4-8 settimane. Al raggiungimento del risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima di mantenimento più efficace possibile.

Dosaggio nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni con forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

I bambini con una superficie corporea sotto 0,75 m² non dovrebbero essere trattati con questo prodotto. Se sono richieste dosi più basse di 7,5 mg, deve essere usato un altro medicinale.

La dose raccomandata è di 10-15 mg/m² di superficie corporea (BSA)/**una volta alla settimana**. Nei casi di refrattarietà alla terapia il dosaggio settimanale può essere aumentato fino a 20 mg/m² di superficie corporea/**una volta alla settimana**. Tuttavia, se la dose viene aumentata, è necessario un aumento della frequenza di monitoraggio.

A causa della limitata disponibilità di dati riguardo l'uso endovenoso nei bambini e negli adolescenti, la somministrazione parenterale è limitata all'iniezione sottocutanea.

I pazienti con AIG (Artrite idiopatica giovanile) devono sempre essere indirizzati ad un reumatologo specializzato nel trattamento di bambini/adolescenti.

L'uso nei bambini di età < 3 anni non è raccomandato poiché non sono disponibili dati sufficienti di efficacia e sicurezza per questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggio nei pazienti con psoriasi volgare e artrite psoriasica

Si consiglia di somministrare una dose prova di 5-10 mg per via parenterale, una settimana prima della terapia per rilevare reazioni avverse idiosincratice. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato **una volta alla settimana**, somministrata per via sottocutanea. La dose deve essere aumentata gradualmente ma, in generale, non si deve superare la dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Dosi superiori a 20 mg per settimana possono essere associati ad un significativo aumento della tossicità, in particolare della mielosoppressione. La risposta al trattamento può essere generalmente prevista dopo circa 2-6 settimane. Al raggiungimento del risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla minima dose possibile di mantenimento efficace.

Dose massima settimanale

La dose deve essere aumentata, se necessario, ma in generale non si deve superare la massima dose settimanale raccomandata di 25 mg. In pochi casi eccezionali, una dose maggiore può essere clinicamente giustificata, ma non deve superare una dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato poiché la tossicità sarà notevolmente aumentata.

Dosaggio nei pazienti con morbo di Crohn

- **Trattamento iniziale:**
25 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.
La risposta al trattamento può essere attesa dopo circa 8-12 settimane.
- **Trattamento di mantenimento:**
15 mg/settimana somministrata per via sottocutanea.

Non vi è esperienza sufficiente nella popolazione pediatrica tale da raccomandare il metotrexato per il trattamento del morbo di Crohn in questa popolazione.

Pazienti con compromissione renale:

Il metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere aggiustata come segue:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	il metotrexato non deve essere usato

Vedere paragrafo 4.3

Pazienti con compromissione epatica:

Il metotrexato deve essere somministrato con molta cautela, all'occorrenza, nei pazienti con patologie epatiche significative in atto o precedenti, soprattutto se causate dall'alcol. Il metotrexato è controindicato se la bilirubina è > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Per un elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

Uso nei 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 associati all'età.

Uso nei pazienti con un terzo spazio di distribuzione (versamento pleurico, asciti)

La riduzione della dose o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato può essere necessaria nei pazienti che possiedono un terzo spazio di distribuzione poiché l'emivita di metotrexato può essere prolungata fino a 4 volte la lunghezza normale (vedere paragrafo 5.2 e 4.4).

Durata e modo di somministrazione:

Il medicinale è solo per uso singolo.

La soluzione iniettabile di Methofill viene somministrata per via sottocutanea.

La durata complessiva del trattamento è stabilita dal medico.

Istruzioni per come utilizzare Methofill soluzione iniettabile possono essere trovate al paragrafo 6.6. Si prega di fare attenzione che tutto il contenuto venga usato.

Nota:

Se si passa dalla somministrazione orale a quella parenterale, può essere necessaria una riduzione della dose a causa della biodisponibilità variabile del metotrexato dopo somministrazione orale.

Secondo le attuali linee guida di trattamento può essere considerata l'integrazione di acido folico.

4.3 Controindicazioni

Metotrexato è controindicato in caso di

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

I pazienti in terapia devono essere sottoposti ad appropriati controlli in modo che i segni di possibili effetti tossici o reazioni avverse possano essere rilevati e valutati con un ritardo minimo. Pertanto il trattamento con metotrexato deve essere iniziato e supervisionato solo da medici la cui conoscenza ed esperienza comprenda l'uso della terapia antimetabolica. A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o addirittura letali, il paziente deve essere adeguatamente informato dal medico dei rischi e delle misure di sicurezza raccomandate.

Esami e misure di sicurezza raccomandati

Prima di iniziare o ricominciare il trattamento con metotrexato dopo un periodo di interruzione:

Emocromo completo con conta differenziale del sangue e delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test di funzionalità renale. Se clinicamente indicato, escludere la tubercolosi e l'epatite.

Durante il trattamento (almeno una volta al mese per i primi sei mesi e una volta ogni tre mesi in seguito)

Deve essere valutato un aumento della frequenza di monitoraggio anche quando si aumenta il dosaggio.

1. Esame della bocca e della gola per **alterazioni della mucosa**
2. **Emocromo completo** con conta ematica differenziale e conta delle piastrine. Una soppressione emopoietica causata dal metotrexato può verificarsi improvvisamente e con dosaggi apparentemente sicuri. Qualsiasi calo eccessivo dei globuli bianchi o della conta piastrinica richiede sospensione immediata del medicinale e un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere avvertiti di riferire tutti i segni e sintomi indicativi di infezione. I pazienti che assumono simultaneamente medicinali ematotossici (ad esempio leflunomide) devono essere attentamente monitorati mediante conta ematica e conta delle piastrine.
3. **Controllo della funzionalità epatica:** deve essere fatta particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto se è presente o si sviluppa qualsiasi anomalia dei test di funzionalità epatica o della biopsia epatica durante la terapia. Tali anomalie devono tornare alla normalità entro due settimane dopo le quali il trattamento può essere ricominciato a discrezione del medico. Non ci sono evidenze per supportare l'uso di una biopsia epatica per monitorare la tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche.

Per i pazienti affetti da psoriasi la necessità di una biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se i test seriali chimici del fegato o il propeptide del collagene di tipo III siano sufficienti a rilevare epatotossicità. La valutazione deve essere effettuata caso per caso e si deve distinguere tra i pazienti senza e quelli con fattori di rischio quali un precedente consumo di alcol eccessivo, un persistente aumento degli enzimi epatici, una storia di malattia epatica, una storia familiare di malattia epatica ereditaria, diabete mellito, obesità, e la storia di una significativa esposizione a farmaci epatotossici o sostanze chimiche o il trattamento prolungato con il metotrexato o con dosi cumulative di 1,5 grammi.

Verifica degli enzimi epatici nel siero: un temporaneo aumento delle transaminasi di due o tre volte superiore alla norma è stato segnalato dai pazienti con una frequenza di 13-20%. Nel caso di un costante aumento degli enzimi epatici, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

A causa del suo effetto potenzialmente tossico sul fegato, se non è strettamente necessario, non devono essere presi farmaci epatotossici supplementari durante il trattamento con il metotrexato e il consumo di alcol deve essere evitato o notevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.5). Un monitoraggio più stretto degli enzimi epatici deve essere effettuato nei pazienti che assumono altri farmaci epatotossici in concomitanza (ad esempio leflunomide). Lo stesso discorso vale per la somministrazione simultanea di medicinali ematotossici (ad esempio leflunomide).

4. La **funzione renale** deve essere monitorata mediante test sulla funzionalità renale e analisi delle urine (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di compromissione renale, vi è da aspettarsi un aumento delle concentrazioni sieriche che possono provocare gravi effetti indesiderati. Laddove la funzionalità renale può essere compromessa (ad esempio negli anziani), il monitoraggio deve essere effettuato con maggiore frequenza. Ciò vale in particolare quando i prodotti medicinali

che influenzano l'eliminazione del metotrexato sono somministrati contemporaneamente, causano danni renali (ad es. medicinali anti-infiammatori non steroidei) o possono potenzialmente portare alla compromissione della formazione del sangue. La disidratazione può anche intensificare la tossicità del metotrexato.

5. Analisi del **sistema respiratorio**: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzione polmonare e, se necessario, test di funzionalità polmonare. La compromissione polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione del metotrexato. I sintomi polmonari (soprattutto una tosse secca non produttiva) o una polmonite non specifica, che si verificano durante la terapia con metotrexato, possono essere indicativi di una lesione potenzialmente pericolosa e richiedere l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine. Può manifestarsi una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia del sangue, e sono stati segnalati decessi. Anche se clinicamente variabile, il paziente tipico con malattia polmonare indotta da metotrexato presenta febbre, tosse, dispnea, ipossiemia, e un infiltrato a livello del petto visibile ai raggi X, quindi l'infezione deve essere esclusa. Questa lesione può verificarsi a tutti i dosaggi.

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.

6. Il metotrexato può, a causa del suo effetto sul **sistema immunitario**, compromettere la risposta dei risultati della vaccinazione e influenzare il risultato dei test immunologici. E' necessaria particolare cautela anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad esempio 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 il metotrexato.

Possono verificarsi linfomi maligni in pazienti trattati con metotrexato a basso dosaggio, casi in cui la terapia deve essere interrotta. La mancanza di segni di regressione spontanea del linfoma richiede l'inizio della terapia citotossica.

La somministrazione concomitante di antagonisti dei folati come trimetoprim/sulfametossazolo ha dimostrato di causare in rari casi una pancitopenia megaloblastica acuta.

Dermatiti indotte da radiazioni e scottature possono riapparire durante la terapia con metotrexato (reazione da richiamo). Lesioni psoriasiche possono esacerbare durante irradiazione UV e contemporanea somministrazione di metotrexato.

L'eliminazione di metotrexato è ridotta in pazienti con un terzo spazio di distribuzione (ascite, versamento pleurico). Questi pazienti richiedono un monitoraggio particolarmente attento per la tossicità e una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato. Versamenti pleurici e ascite devono essere drenati prima di iniziare il trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 5.2).

Diarrea e stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici e richiedere l'interruzione della terapia, altrimenti si possono verificare enterite emorragica e morte da perforazione intestinale.

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

Per il trattamento della psoriasi, il metotrexato deve essere limitato al trattamento della psoriasi grave recalcitrante, tralasciando le forme di psoriasi che non rispondono adeguatamente ad altre forme di terapia, ma solo quando la diagnosi è stata stabilita dalla biopsia e/o dalla consultazione dermatologica.

Encefalopatia/leucoencefalopatia sono state segnalate in pazienti oncologici sottoposti a terapia con il metotrexato e non possono essere escluse nella terapia con metotrexato in indicazioni non oncologiche.

Fertilità e riproduzione

Fertilità

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

Teratogenicità - Rischio riproduttivo

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

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

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.

Sodio

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

Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini di età < 3 anni non è raccomandato poiché per questa popolazione non sono disponibili dati sufficienti di efficacia e sicurezza (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Alcol, farmaci epatotossici, farmaci ematotossici

La probabilità che il metotrexato presenti un effetto epatotossico è aumentata con un regolare consumo di alcol e quando altri farmaci epatotossici vengono assunti contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che assumono in concomitanza altri farmaci epatotossici (ad esempio leflunomide) devono essere monitorati con particolare attenzione. Lo stesso deve essere effettuato con la somministrazione simultanea di medicinali ematotossici (ad esempio leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina). L'incidenza di pancitopenia e di epatotossicità può essere aumentata quando leflunomide è combinata con il metotrexato.

L'uso di protossido di azoto potenzia l'effetto del metotrexato sui folati, determinando un aumento di tossicità come mielosoppressione e stomatite severe e impreviste.

Sebbene tale effetto possa essere ridotto somministrando folinato di calcio, l'uso concomitante di protossido di azoto e metotrexato deve essere evitato.

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

Antibiotici orali

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

Antibiotici

Antibiotici, come penicilline, glicopeptidi, sulfamidici, ciprofloxacina e cefalotina possono, in singoli casi, ridurre la clearance renale del metotrexato, che può comportare un aumento delle concentrazioni sieriche di metotrexato con contemporanea tossicità ematologica e gastrointestinale.

Farmaci con elevato legame alle proteine plasmatiche

Il metotrexato si lega alle proteine plasmatiche e può essere spostato da altri medicinali legati alle proteine quali salicilati, ipoglicemizzanti, diuretici, sulfamidici, difenilidantoini, tetracicline, cloramfenicolo, acido p-aminobenzoico e agenti anti-infiammatori acidi, cosa che può portare ad un aumento della tossicità se utilizzati contemporaneamente.

Probenecid, acidi organici deboli, pirazoli e agenti anti-infiammatori non steroidei

Probenecid, acidi organici deboli, come i diuretici dell'ansa, e pirazoli (fenilbutazone) possono ridurre l'eliminazione del metotrexato e possono essere raggiunte concentrazioni sieriche più elevate inducendo maggiore tossicità ematologica. C'è anche la possibilità di un aumento della tossicità in caso di combinazione di una bassa dose di metotrexato e di medicinali anti-infiammatori non steroidei.

Medicinali con reazioni avverse sul midollo osseo

In caso di terapia con farmaci che possono avere effetti indesiderati negativi sul midollo osseo (per esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, pirimetamina); deve essere prestata attenzione alla possibilità di una marcata compromissione nel processo di formazione del sangue Farmaci che causano carenza di folati

La somministrazione concomitante di prodotti che causano carenza di folati (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo) può portare ad un aumento della tossicità del metotrexato. Si consiglia, quindi, particolare attenzione in casi di preesistente carenza di acido folico.

I prodotti contenenti acido folico o acido folinico

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

Altri medicinali antireumatici

In generale, non si verifica un aumento degli effetti tossici del metotrexato quando Methofill è somministrato contemporaneamente ad altri farmaci antireumatici (es. composti d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Sulfasalazina

Sebbene la combinazione di metotrexato e sulfasalazina possa causare un aumento di efficacia del metotrexato e di conseguenza più effetti indesiderati dovuti all'inibizione della sintesi dell'acido folico da sulfasalazina, tali effetti indesiderati sono stati osservati solo in rari casi nel corso di diversi studi.

Mercaptopurina

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

Inibitori della pompa protonica

La co-somministrazione di inibitori della pompa protonica come omeprazolo o pantoprazolo può comportare interazioni: la co-somministrazione di metotrexato e omeprazolo ha comportato un prolungamento nell'eliminazione renale di metotrexato. In combinazione con pantoprazolo è stato segnalato un unico caso di eliminazione renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con mialgia e brividi.

Teofillina

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina, per cui in caso di trattamento concomitante è necessario monitorare i livelli di teofillina.

Caffeina o bevande contenenti teofillina

Durante la terapia con il metotrexato deve essere evitato un eccessivo consumo di caffeina o di bevande contenenti teofillina (caffè, bevande analcoliche contenenti caffeina, tè nero).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione per le donne

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

Contracezione nei pazienti di sesso maschile

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

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

Gravidanza

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

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

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

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

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

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

Allattamento al seno

Il metotrexato è escreto nel latte materno. A causa di potenziali reazioni avverse gravi nei neonati, il metotrexato è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Quindi l'allattamento deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

Fertilità

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

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

Durante il trattamento possono verificarsi sintomi al sistema nervoso centrale come stanchezza e vertigini, il metotrexato ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi del metotrexato comprendono la soppressione del midollo osseo, la tossicità polmonare, l'epatotossicità, la tossicità renale, la neurotossicità, gli eventi tromboembolici, lo shock anafilattico e la sindrome di Stevens-Johnson.

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (molto comuni) del metotrexato includono disordini gastrointestinali per es. stomatite, dispepsia, dolore addominale, nausea, perdita di appetito e test anormali di funzionalità epatica, ad es. aumento di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina. Altre reazioni avverse frequenti (comuni) sono leucopenia, anemia, trombopenia, cefalea, stanchezza, sonnolenza, polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associate a eosinofilia, ulcere orali, diarrea, esantema, eritema e prurito.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati più rilevanti sono la soppressione del sistema ematopoietico e i disturbi gastrointestinali.

Le seguenti voci sono utilizzate per organizzare gli effetti indesiderati in ordine di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1 / 1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Non comune: faringite.

Raro: infezione (inclusa la riattivazione dell'infezione cronica inattiva), sepsi, congiuntivite.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Molto raro: ci sono state segnalazioni di singoli casi di linfoma, che, in un certo numero di casi, sono rientrati quando il trattamento con metotrexato è stato interrotto.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comune: pancitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, gravi casi di depressione midollare, disturbi linfoproliferativi (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: precipitazione di diabete mellito.

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, confusione.

Raro: alterazioni dell'umore.

Patologie del sistema nervoso

Comune: mal di testa, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: vertigini.

Molto raro: dolore, astenia muscolare o parestesia/ipoestesia, cambiamenti nel senso del gusto (gusto 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 cardiaco.

Patologie vascolari

Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata ad eosinofilia. Sintomi che indicano un danno polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca non produttiva, dispnea e febbre.

Raro: fibrosi polmonare, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, mancanza di respiro e asma bronchiale, versamento pleurico.

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: gengivite.

Molto raro: ematemesi, ematorrea, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: test anormali di funzionalità epatica (aumento di ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina).

Non comune: cirrosi, fibrosi e degenerazione grassa del fegato, albumina sierica ridotta.

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, ulcera cutanea 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), aumentata alterazione della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, foruncolosi, telangectasia.

Non nota: Esfoliazione cutanea / dermatite esfoliativa.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Raro: frattura da stress.

Non nota: osteonecrosi della mascella (secondaria ai disturbi linfoproliferativi).

Patologie renali e urinarie

Non comune: infiammazione e ulcerazione della vescica, 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 ulcerazione della vagina.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, alterata mestruazione, perdite vaginali.

Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione

Raro: febbre, compromissione della cicatrizzazione delle ferite.

Non nota: astenia, necrosi nel sito di iniezione, edema

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

La somministrazione sottocutanea di metotrexato è ben tollerata localmente. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali (quali sensazioni di bruciore, eritema, gonfiore, alterazione del colore, prurito, forte prurito, dolore), che diminuiscono durante la terapia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> .

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema ematopoietico.

b) Misure di trattamento in caso di sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio accidentale, deve essere somministrata entro un'ora per via endovenosa o intramuscolare una dose di calcio folinato uguale o superiore a quella di metotrexato, continuando la somministrazione fino a quando i livelli sierici di metotrexato diventano inferiori a 10^{-7} mol/l.

In caso di sovradosaggio grave possono essere richieste idratazione e alcalinizzazione delle urine per evitare la precipitazione di metotrexato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Né l'emodialisi standard né la dialisi

peritoneale hanno dimostrato di aumentare l'eliminazione del metotrexato. È stata segnalata un'efficace eliminazione del metotrexato con un'emodialisi intermittente acuta utilizzando un dializzatore ad alto flusso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi dell'acido folico

Codice ATC: L04AX03

Medicinale antireumatico per il trattamento delle malattie reumatiche croniche, infiammatorie e forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile. Agente immunomodulante e antinfiammatorio per il trattamento della malattia di Crohn.

Meccanismo di azione

Metotrexato è un antagonista dell'acido folico che appartiene alla classe degli agenti citotossici conosciuti come antimetaboliti. Agisce attraverso l'inibizione competitiva della diidrofolato-reduttasi e inibisce quindi la sintesi del DNA. Non è stato ancora chiarito se l'efficacia di metotrexato nella gestione della psoriasi, artrite psoriasica, poliartrite cronica e della malattia di Crohn, sia causa di un effetto anti-infiammatorio o immunosoppressivo ed in che misura un aumento della concentrazione di adenosina extracellulare nei siti infiammati indotta da metotrexato contribuisca a questi effetti.

Linee guida cliniche internazionali prevedono l'uso di metotrexato come seconda scelta per i pazienti con morbo di Crohn che sono intolleranti o che non hanno risposto agli agenti immunomodulanti di prima scelta come azatioprina (AZA) o 6-Mercaptopurina (6-MP).

Gli eventi avversi osservati negli studi effettuati con metotrexato per il morbo di Crohn a dosi cumulative non hanno mostrato un profilo di sicurezza diverso del metotrexato rispetto al profilo già noto. Pertanto, nell'utilizzo di metotrexato nel trattamento del morbo di Crohn devono essere prese precauzioni simili ad altre indicazioni reumatiche e non reumatiche di metotrexato (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il metotrexato viene assorbito dal tratto gastrointestinale. In caso di somministrazione a dosaggio ridotto (dosaggi compresi tra 7,5 mg/m² e 80 mg/m² di superficie corporea), la biodisponibilità media è di circa 70%, ma sono possibili notevoli differenze interindividuali e intraindividuali (25-100%). Le concentrazioni sieriche massime si raggiungono dopo 1-2 ore. La biodisponibilità di iniezione sottocutanea, endovenosa e intramuscolare è paragonabile e quasi del 100%.

Distribuzione

Circa il 50% del metotrexato è legato alle proteine plasmatiche. Dopo essere stato distribuito nei tessuti del corpo, alte concentrazioni che possono essere trattenute per settimane o mesi si ritrovano nel fegato, nei reni ed in particolar modo nella milza, sotto forma di poliglutammati. Quando somministrato in piccole dosi, metotrexato passa nel fluido cerebrospinale in quantità minime.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'escrezione avviene principalmente in forma invariata, primariamente per via renale attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5-20% di metotrexato e l'1-5% di 7-idrossimetotrexato sono eliminati a livello biliare. Esiste un pronunciato flusso di sangue enteroepatico.

L'emivita finale è in media di 6-7 ore e dimostra notevoli variazioni (3-17 ore). L'emivita può essere prolungata fino a 4 volte la normale durata nei pazienti che possiedono un terzo spazio di distribuzione (versamento pleurico, ascite).

Popolazioni speciali

In caso di danno renale, l'eliminazione viene ritardata in modo significativo. Non è noto un peggioramento nell'eliminazione per quanto riguarda la compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali dimostrano che il metotrexato compromette la fertilità e che è embriotossico, fetotossico e teratogeno. Il metotrexato è mutageno *in vivo* e *in vitro*. Poiché non sono stati effettuati studi di cancerogenicità convenzionali e i dati di tossicità cronica nei topi sono inconsistenti, il metotrexato è considerato **non classificabile** per la sua cancerogenicità nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento 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 al di sotto di 30°C.

Conservare gli iniettori pre-riempiti nel cartone esterno per proteggerli dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore:

Iniettore pre-riempito contenente una siringa pre-riempita di vetro incolore (tipo I) di 1 ml con tappo dello stantuffo (gomma elastomerica clorobutilica) e ago per iniezione incorporato. La siringa è dotata esternamente del dispositivo per l'autosomministrazione (iniettore pre-riempito).

Confezioni:

Per 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml e 0,50 ml: confezione da 1, multipack da 6 (6 confezioni da 1) o 12 (12 confezioni da 1) iniettori pre-riempiti in astuccio di carta.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le modalità di manipolazione e lo smaltimento devono essere coerenti con quelli di altri preparati citotossici in conformità alla normativa locale vigente. Personale sanitario in gravidanza non deve maneggiare e/o somministrare il metotrexato.

Il metotrexato non deve venire a contatto con la pelle o con la mucosa. In caso di contaminazione, lavare immediatamente la zona interessata con abbondante quantità di acqua.

Solo per uso singolo e si prega di fare attenzione che tutto il contenuto venga usato.

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

Istruzioni per l'uso sottocutaneo

I siti più appropriati per l'iniezione sono:

addome o coscia se un paziente sta facendo l'autoiniezione, con l'opzione aggiuntiva del retro del braccio se un operatore sanitario o un caregiver lo stanno assistendo.

1. Lavare le mani con sapone sotto acqua calda corrente
2. Scegliere il sito di iniezione
3. Pulire l'area attorno al sito di iniezione: utilizzare un tampone imbevuto di alcol per pulire il sito. Lasciare asciugare all'aria.
4. Ispezionare il liquido della finestra dell'iniettore. Controllare colore, limpidezza e particelle visibili.
5. Rimuovere il cappuccio inferiore: ruotare e tirare il cappuccio inferiore per rimuoverlo. Tenere le mani lontane dalla protezione dell'ago dopo aver rimosso il cappuccio. Non richiudere. Smaltire immediatamente il tappo inferiore. Non iniettare se l'iniettore pre-riempito cade dopo aver rimosso il cappuccio. Iniettare entro 5 minuti dalla rimozione del tappo inferiore.
6. Posizionare sulla pelle: posizionare il dispositivo direttamente sulla pelle (circa 90 gradi). Iniettare entro 5 minuti dalla rimozione del tappo inferiore.
7. Spingere il pistone verso il basso: il medicinale si inietta mentre si spinge. Proceda alla velocità che ritiene più consona. Non sollevare il dispositivo durante l'iniezione.
8. L'iniezione è completata: quando il pistone si abbassa il più possibile, si sente un clic e il corpo arancione non è più visibile.
9. Sollevare verso l'alto: la banda gialla indica che la protezione dell'ago è bloccata.

Vedere il foglio illustrativo per le istruzioni illustrate per l'uso sottocutaneo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

049789011 - "7,5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 7,5 Mg/0,15 Ml
049789023 - "7,5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre-Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 7,5 Mg/0,15 Ml
049789035 - "7,5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 7,5 Mg/0,15 Ml
049789047 - "10 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 10 Mg/0,20 Ml
049789050 - "10 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 10 Mg/0,20 Ml
049789062 - "10 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 10 Mg/0,20 Ml
049789074 - "12,5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 12,5 Mg/0,25 Ml
049789086 - "12,5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 12,5 Mg/0,25 Ml
049789098 - "12,5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre-Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 12,5 Mg/0,25 Ml
049789100 - "15 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 15 Mg/0,30 Ml
049789112 - "15 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 15 Mg/0,30 Ml
049789124 - "15 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 15 Mg/0,30 Ml.
049789136 - "17.5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 17,5 Mg/0,35 Ml
049789148 - "17.5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 17,5 Mg/0,35 Ml
049789151 - "17.5 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre-Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 17,5 Mg/0,35 Ml
049789163 - "20 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 20 Mg/0,40 Ml
049789175 - "20 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 20 Mg/0,40 Ml
049789187 - "20 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 20 Mg/0,40 Ml
049789199 - "25 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 1 Iniettore Pre- Riempito Contenente Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 25 Mg/0,50 Ml
049789201 - "25 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 6 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 25 Mg/0,50 Ml

049789213 - "25 Mg Soluzione Iniettabile In Iniettore Preriempito" 12 Iniettori Pre- Riempiti Contenenti Una Siringa Pre-Riempita In Vetro Con Ago Incorporato Da 25 Mg/0,50 MI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco