

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

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 metotressato in 0,3 ml

Nordimet 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 10 mg di metotrexatometotrexato 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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, di colore giallo, con pH 8,0-9,0 e osmolarità 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, in caso di risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS),
- psoriasi severa, recidivante, invalidante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia come fototerapia, psoraleni e ultravioletti A (PUVA) e retinoidi e artrite psoriasica severa in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nordimet deve essere prescritto esclusivamente da medici che conoscono bene le diverse proprietà e il meccanismo d'azione del medicinale.

Avvertenze importanti sul dosaggio del metotrexato: nel trattamento di malattie reumatiche o cutanee, il metotrexato deve essere usato una sola volta alla settimana. Una dose non corretta di metotrexato può causare gravi effetti avversi, potenzialmente fatali. Leggere attentamente questo paragrafo 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 di mantenimento efficace più bassa possibile. I sintomi potrebbero ripresentarsi dopo l'interruzione del trattamento.

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

Dosaggio nei pazienti con psoriasi volgare e artrite psoriasica

Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 5-10 mg sottocute una settimana prima dell'inizio della terapia per evidenziare eventuali effetti avversi idiosincratichi. La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente 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 associati ad un significativo aumento della tossicità e in particolare della soppressione midollare. La risposta al trattamento è attesa dopo circa 2-6 settimane. In base al quadro clinico e alle alterazioni dei parametri di laboratorio, la terapia dovrà essere proseguita o interrotta.

Dopo aver ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose di mantenimento efficace più bassa possibile. In rari casi eccezionali una dose superiore a 25 mg

potrebbe 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 volgare e dell'artrite psoriasica severa è un trattamento a lungo termine.

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 e di una minore disponibilità di riserve di folati con l'avanzare dell'età (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 4.8 o 5.2).

Compromissione renale

Il metotrexato deve essere usato con precauzione nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La dose deve essere aggiustata 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 (effusione pleurica, 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 e 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 BSA a settimana. Tuttavia, è necessario aumentare la frequenza del monitoraggio nel caso in cui venga aumentata la dose. La somministrazione per via parenterale è limitata alle iniezioni sottocutanee. I pazienti con AIG devono sempre essere inviati 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.

Evitare qualsiasi contatto del 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 preriempita consultare il foglio illustrativo per il paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione epatica, con livello della bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vedere paragrafo 4.2).
- Abuso di alcol.
- Grave 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 del metotrexato può causare gravi reazioni avverse, 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 gravi o potenzialmente fatali, il medico deve informare accuratamente i pazienti dei 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 analisi di laboratorio regolari). Le dosi superiori a 20 mg/settimana possono essere associati ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare.

È stato documentato che, nell'uomo, il metotrexato è causa di oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la conclusione e che può avere effetti negativi sulla fertilità, influenzando la spermatogenesi e l'ovogenesi durante il periodo di somministrazione, questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il metotrexato, nell'uomo, può inoltre avere effetti embriotossici e indurre aborti e malformazioni fetali. Pertanto, è necessario che con i pazienti in età fertile, di entrambi i sessi, siano discussi i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione (vedere paragrafo 4.6). Durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento, i pazienti di entrambi i sessi devono adottare un metodo contraccettivo efficace. A seguito della possibilità che il trattamento con metotrexato causi disordini della spermatogenesi gravi e potenzialmente irreversibili, prima dell'inizio della terapia, i pazienti di sesso maschile devono valutare la possibilità di conservazione dello sperma.

Evitare il contatto del metotrexato con la pelle e le mucose. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere risciacquate immediatamente con abbondante acqua.

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.

- Ispezione della cavità orale e della gola per identificare eventuali alterazioni mucosali.
- Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica. La depressione ematopoietica indotta dal 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 terapia di supporto adeguata. 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 concomitante terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio della conta ematica e piastrinica.
- Test di funzionalità epatica. È necessario prestare particolare attenzione all'instaurarsi di un'eventuale tossicità epatica. Non iniziare o interrompere il trattamento in caso di presenza o di sviluppo durante la terapia di alterazioni degli esami della funzionalità epatica o della biopsia epatica. In genere tali alterazioni rientrano nei parametri di normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del merito curante.

Aumenti transitori delle transaminasi pari a due o tre volte il limite superiore del valore normale sono stati segnalati nei pazienti con una frequenza del 13-20%. Anomalie persistenti degli enzimi epatici e/o una riduzione dell'albumina sierica può essere indice di grave epatotossicità.

L'analisi degli enzimi non consente di ottenere una previsione affidabile dello sviluppo di epatotossicità morfologicamente rilevabile, ossia, anche in caso di livelli normali delle transaminasi, può essere presente fibrosi epatica identificabile solo istologicamente o più raramente anche cirrosi epatica.

Le indicazioni per il trattamento delle patologie reumatiche non presentano evidenze a supporto dell'impiego della biopsia epatica ai fini del monitoraggio dell'epatotossicità. Nei pazienti con psoriasi la necessità di una biopsia epatica prima o durante la terapia è controversa. Sono necessari ulteriori ricerche volte a stabilire se i test ematochimici epatici ripetuti o il propeptide del collagene di tipo III siano sufficientemente in grado di individuare l'epatotossicità. Questa valutazione deve distinguere tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio, quali 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 medicinali o a sostanze chimiche epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato o assunzione di dosi cumulative pari o superiori a 1,5 g.

Nell'eventualità di un incremento costante degli enzimi epatici, è necessario considerare la possibilità di una riduzione del dosaggio o di un'interruzione della terapia.

A causa dei potenziali effetti tossici del metotrexato a carico del fegato, durante la terapia non devono essere somministrati altri medicinali che possano compromettere la funzionalità epatica, a meno che non sia assolutamente necessario, e deve essere evitato o fortemente ridotto il consumo di alcol (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che assumono contemporaneamente altri

medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) è necessario effettuare un monitoraggio più rigoroso degli enzimi epatici.

In generale, 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 intermittente delle transaminasi.

- 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 gravi reazioni avverse. Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es. nei pazienti anziani) è necessario un monitoraggio più ravvicinato. Ciò si applica in particolare in caso di co-somministrazione di medicinali che influiscono sull'eliminazione del metotrexato, che possono causare un danno renale (ad es. FANS) o potenzialmente indurre alterazioni ematopoietiche. Nei pazienti con compromissione 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 eventuali 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.

Nei pazienti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate indagini accurate (tra cui 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 state 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 reversibili. L'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 carinii*.

Particolare precauzione è richiesta nei pazienti con funzionalità polmonare compromessa.

- 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 vaccinazioni concomitanti 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 (“in 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, come 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.

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

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 somministrazione concomitante di metotrexato.

È stato segnalato che la co-somministrazione di antagonisti dei folati come trimetoprim/sulfametossazolo, in rari casi, 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.

Il metotrexato, nell'uomo, può avere effetti embriotossici e indurre aborti e malformazioni fetali. Il metotrexato influenza la spermatogenesi e l'ovogenesi durante il periodo di somministrazione, con una possibile riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. Durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento, i pazienti di entrambi i sessi devono adottare un metodo contraccettivo efficace. È necessario che si discutano i possibili rischi di conseguenze sulla riproduzione con i pazienti in età fertile e con i rispettivi partner (vedere paragrafo 4.6). Prima di iniziare la terapia con Nordimet, deve essere accertata l'assenza di una gravidanza.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose ovvero è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli esperimenti condotti sugli animali, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), tra i quali anche l'acido salicilico, hanno ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, negli studi clinici in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati 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.

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

I pazienti in trattamento con medicinali potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'epatotossicità. Inoltre, durante la somministrazione di metotrexato deve essere evitato il consumo di alcolici.

La somministrazione di altri medicinali epatotossici (ad es. metamizolo) aumenta la probabilità di gravi effetti epatotossici indotti dal metotrexato.

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).

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 del medicinale 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.

In caso di (pre)trattamento con medicinali con potenziali effetti avversi sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), deve essere considerato il rischio di marcati disordini del sistema ematopoietico durante la terapia con metotrexato.

La co-somministrazione di medicinali con effetto antifolico (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo) può causare una carenza di folati e aumentare la tossicità del metotrexato. Pertanto, il medicinale deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con accertato deficit di acido folico.

D'altro canto, la co-somministrazione di medicinali contenenti acido folinico o di preparati vitaminici a base di acido folico o suoi derivati può ridurre l'efficacia del metotrexato.

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

Benché l'uso concomitante 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 di numerosi studi.

La co-somministrazione di inibitori della pompa protonica come omeprazolo o pantoprazolo può causare interazioni: la co-somministrazione di metotrexato e omeprazolo ha infatti indotto un ritardo dell'eliminazione renale del metotrexato. Nel caso di co-somministrazione con il pantoprazolo, invece, in un caso è stata evidenziata un'inibizione dell'eliminazione renale del metabolita 7-drossimetotrexato con comparsa di mialgia e tremore.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina. Pertanto, in caso di trattamento concomitante 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 il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

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 concomitante di tali sostanze può rendere necessario l'aggiustamento del dosaggio.

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

Gli anestetici a base di ossido nitrico potenziano l'effetto del metotrexato sul metabolismo dell'acido folico, con conseguente grave mielosoppressione non prevedibile e stomatite. Questo effetto può

essere ridotto mediante somministrazione di calcio folinato.

La colestiramina può aumentare l'eliminazione non renale del metotrexato, interrompendo la circolazione enteroepatica. È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato in caso di associazione con altri medicinali citostatici. La radioterapia durante l'uso di metotrexato può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e ossea.

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 nei pazienti di sesso maschile e femminile

È assolutamente necessario che durante la somministrazione del metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e tutti i pazienti in età fertile (di entrambi i sessi) facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

La somministrazione di metotrexato è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). 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 dimostrato un effetto teratogeno con segnalazioni di morte fetale e/o di anomalie congenite. La somministrazione ad un numero limitato di donne in gravidanza (42) ha evidenziato un aumento dell'incidenza (1:14) di malformazioni (craniche, cardiovascolari e a carico degli arti). Quando la somministrazione del metotrexato è stata sospesa prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale. Pertanto, nelle donne in età fertile deve essere esclusa con certezza la possibilità di una gravidanza in atto tramite l'impiego di misure adeguate, ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4). Se, tuttavia, il concepimento dovesse avvenire durante il periodo di trattamento, si raccomanda un consulto medico sui possibili rischi di effetti dannosi per il bambino associati al trattamento.

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

Il metotrexato può essere genotossico, pertanto è consigliabile che tutte le pazienti di sesso femminile che desiderano una gravidanza, effettuino un consulto presso un centro di consulenza genetica possibilmente già prima dell'inizio del trattamento, mentre i pazienti di sesso maschile devono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima dell'inizio della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

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 affaticamento e confusione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi osservate con il metotrexato includono soppressione midollare, tossicità polmonare, epatotossicità, tossicità renale, neurotossicità, eventi tromboembolici, shock anafilattico e

sindrome di Steven-Johnson.

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

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

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi riportata nella tabella è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali:

molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non noti (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 comuni: faringite.

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

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comuni: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comuni: pancitopenia.

Molto rari: agranulocitosi, gravi casi di soppressione midollare.

Non noti: eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni allergiche, shock anafilattico, ipogammaglobulinemia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: peggioramento del diabete mellito.

Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, confusione.

Rari: alterazioni dell'umore.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comuni: vertigini.

Molto rari: dolore, astenia muscolare o parestesie degli arti, alterazioni del gusto (sapore metallico), convulsioni, meningismo, meningite asettica acuta, paralisi.

Non noti: encefalopatia/leucoencefalopatia.

Patologie dell'occhio

Rari: disturbi visivi.

Molto rari: compromissione della visione, retinopatia.

Patologie cardiache

Rari: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Rari: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale, frequentemente associate a eosinofilia. I sintomi che possono indicare una patologia polmonare grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca, non produttiva, fiato corto e febbre.

Rari: fibrosi polmonare, polmonite da *Pneumocystis carinii*, dispnea e asma bronchiale, versamento pleurico.

Non noti: epistassi.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: stomatite, dispnea, nausea, perdita dell'appetito, dolore addominale.

Comuni: ulcere orali, diarrea.

Non comuni: ulcere ed emorragie gastrointestinali, enterite, vomito, pancreatite.

Rari: gengivite.

Molto rari: ematemesi, ematorrea, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comuni: anomalie nei test della funzionalità epatica (aumento di ALAT, ASAT, fosfatasi alcalina e bilirubina).

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

Rari: epatite acuta.

Molto rari: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: esantema, eritema, prurito.

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

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

Molto rari: sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), aumento delle modificazioni pigmentarie delle unghie, paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: artralgie, mialgie, osteoporosi.

Rari: fratture da stress.

Patologie renali e urinarie

Non comuni: infiammazione e ulcere della vescica, compromissione renale, disturbi della minzione.

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

Non noti: proteinuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: infiammazione e ulcere vaginali.

Molto rari: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale, perdite vaginali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rari: febbre, guarigione incompleta delle ferite.

Non noti: astenia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfoma: sono stati segnalati singoli casi di linfoma, che in diversi casi sono rientrati nella norma una volta sospeso il trattamento con metotrexato. In uno studio recente non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato aumenti l'incidenza di linfomi.

La comparsa di effetti indesiderati e la loro gravità dipendono dalla dose e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché effetti indesiderati gravi possono insorgere anche a dosi ridotte, è indispensabile sottoporre i pazienti a controlli medici periodici a intervalli ravvicinati.

Nella somministrazione di metotrexato per via sottocutanea sono state osservate solo reazioni cutanee locali lievi (come sensazione di bruciore, eritema, gonfiore, cambiamento di colore, prurito, grave prurito, dolore) con riduzione 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, ulcerazioni del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie 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 tossici avversi 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 urinaria 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 volgare, la somministrazione di acido folico o folinico può ridurre la tossicità del metotrexato (sintomi gastrointestinali, infiammazioni della mucosa orale, caduta dei 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: agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi dell'acido folico. Codice ATC: L01BA01

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il 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 persona a persona e anche nella stessa persona. Le massime concentrazioni plasmatiche sono raggiunte entro 1-2 ore. La somministrazione per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare ha dimostrato una biodisponibilità simile.

Distribuzione

Circa il 50% del metotrexato si lega alle proteine sieriche. Al momento della distribuzione nei tessuti corporei, si accumula principalmente 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) sono state rilevate concentrazioni comprese tra 4 e 7 µg/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 (effusione pleurica, 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-idrossimetotrexato.

Eliminazione

Il medicinale viene escreto essenzialmente inalterato soprattutto attraverso i reni, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale. Circa il 5-20% del metotrexato e l'1-5% del 7-idrossimetotrexato sono escreti attraverso le vie biliari. Si evidenzia, inoltre, una marcata circolazione enteroepatica.

L'eliminazione è significativamente più lunga in caso di insufficienza renale. 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 del metotrexato. Il 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 25° C.

Conservare la penna preriempita nella scatola esterna per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Penna preriempita con siringa da 1 ml in vetro trasparente 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 ml di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene 1 penna preriempita e un tampone imbevuto di alcol e multiconfezioni contenenti 4 (4 confezioni da 1) e 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite e 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 il metotrexato.

Il 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 BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1124/001
EU/1/16/1124/002
EU/1/16/1124/003
EU/1/16/1124/004
EU/1/16/1124/005
EU/1/16/1124/006
EU/1/16/1124/007
EU/1/16/1124/008

EU/1/16/1124/009
EU/1/16/1124/0010
EU/1/16/1124/0011
EU/1/16/1124/0012
EU/1/16/1124/0013
EU/1/16/1124/0014
EU/1/16/1124/0015
EU/1/16/1124/0016
EU/1/16/1124/0017
EU/1/16/1124/0018
EU/1/16/1124/0019
EU/1/16/1124/0020
EU/1/16/1124/0021
EU/1/16/1124/0022
EU/1/16/1124/0023
EU/1/16/1124/0024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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