

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Soluzione chiara, giallo-arancio priva di particelle visibili.

Osmolarità: 280 – 320 mOsm/kg.

pH: 7.0 – 9.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Afslamet è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in pazienti adulti,
- forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile severa in fase attiva, quando la risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) è inadeguata ,
- psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave in pazienti adulti.

- malattia di Crohn da lieve a moderata, da solo o in associazione a corticosteroidi in pazienti adulti refrattari o intolleranti alle tiopurine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il paziente deve essere esplicitamente informato della frequenza di somministrazione pari ad **una volta alla settimana**. È consigliabile stabilire un giorno fisso e adeguato della settimana come giorno di iniezione.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Posologia

Dosaggio in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide

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

Dosaggio in bambini ed adolescenti sotto i 16 anni di età affetti da forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10-15 mg/m² di superficie corporea/**una volta a settimana**, somministrata per via sottocutanea. Nei casi di refrattarietà alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m² di superficie corporea/**una volta a settimana**. Tuttavia, in caso di aumento della dose, si consiglia di aumentare la frequenza di monitoraggio.

Pazienti con artrite idiopatica giovanile devono essere sempre affidati a reumatologi specializzati per il trattamento di bambini/ adolescenti.

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

Dosaggio in pazienti affetti da psoriasi vulgaris e artrite psoriasica

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

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

Dosaggio in pazienti con malattia di Crohn:

- Terapia di induzione:
25 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.
La risposta al trattamento può essere prevista dopo circa 8-12 settimane.
- Terapia di mantenimento:
15 mg/settimana somministrato per via sottocutanea.

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

Popolazioni speciali

Pazienti con danno renale

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
>50	100 %
20-50	50 %
<20	Afslamet non deve essere utilizzato

Vedere paragrafo 4.3

Pazienti con compromissione epatica

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

Per un elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

Uso in pazienti anziani

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

Uso in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusioni pleuriche, asciti)

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

Durata e modo di somministrazione

Il medicinale è solo monouso.

La soluzione iniettabile di Afslamet può essere somministrata per via sottocutanea.

La durata complessiva del trattamento è decisa dal medico.

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

Nota:

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

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

4.3 Controindicazioni

Afslamet 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 alcool,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min., vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- discrasie ematiche preesistenti quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa ,
- infezioni gravi, acute o croniche quali tubercolosi, HIV o altre sindromi da immunodeficienza,
- ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva,
- gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Popolazione pediatrica

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

Esami e misure di sicurezza consigliati

Prima di iniziare o ricominciare dopo interruzione la terapia con metotrexato:

Conta ematica completa e differenziale, conta delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, sieroalbumina, radiografia del torace ed esami di funzionalità renale. Se clinicamente indicate, escludere la tubercolosi e l'epatite.

Durante la terapia (almeno una volta al mese per i primi sei mesi e in seguito ogni tre mesi):

Aumentare la frequenza del monitoraggio in caso di aumento della dose.

1. Esame della bocca e della gola per individuare eventuali cambiamenti della mucosa.
2. Conta ematica completa e differenziale e conta delle piastrine. La soppressione dell'emopoiesi provocata dal metotrexato può manifestarsi improvvisamente e con dosaggi apparentemente sicuri. Una riduzione drastica della conta dei globuli bianchi o delle piastrine comporta la sospensione immediata del medicinale e l'avvio di un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere sollecitati a riferire tutti i segni e i sintomi che fanno

sospettare un'infezione. Conta ematica e piastrinica devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali mielotossici (ad es. leflunomide).

3. Esami della funzionalità epatica: occorre prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere somministrato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino durante la terapia, delle anomalie negli esami della funzionalità epatica o nella biopsia epatica. Tali anomalie dovrebbero ritornare alla normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico. Non vi sono prove a sostegno dell'uso della biopsia epatica per il monitoraggio della tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche.

Per i pazienti affetti da psoriasi, la necessità di ricorrere alla biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se gli esami chimici seriali del fegato o del propeptide del collagene di tipo III siano in grado di segnalare tempestivamente ed efficacemente l'epatotossicità. La valutazione deve essere fatta caso per caso e deve differenziarsi tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali pregresso abuso di alcool, persistente innalzamento degli enzimi epatici, storia di patologie epatiche, storia familiare di patologie epatiche ereditarie, diabete mellito, obesità, storia di esposizione significativa a farmaci o prodotti chimici epatotossici, trattamento prolungato con metotrexato o dosi cumulative di 1,5 g o più.

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

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

4. La funzionalità renale deve essere monitorata mediante esami della funzionalità renale e analisi dell'urina (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di danno renale possono verificarsi aumenti delle concentrazioni nel siero che possono portare a gravi effetti indesiderati.

Laddove la funzionalità renale può essere compromessa (ad es. negli anziani), il monitoraggio deve essere più frequente. Un monitoraggio frequente deve essere applicato in particolare nel caso in cui siano somministrati contemporaneamente medicinali in grado di influenzare l'eliminazione del metotrexato e causare danni renali (ad es. medicinali antiinfiammatori non steroidei), o che potenzialmente possono portare alla compromissione dell'emopoiesi. Anche la disidratazione può aumentare la tossicità del metotrexato.

5. Valutazione dell'apparato respiratorio: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzionalità polmonare e, se necessario, test della funzionalità polmonare. L'interessamento polmonare richiede una diagnosi veloce e l'interruzione del metotrexato. I sintomi polmonari (in particolare una tosse secca e non produttiva) o una polmonite non specifica che si manifesta durante la terapia con metotrexato, possono essere indicativi di una lesione potenzialmente pericolosa e richiedono l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine. Può insorgere una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica, e sono stati registrati alcuni decessi. Una volta esclusa la presenza di infezioni polmonari, la tipica patologia polmonare indotta da metotrexato nel paziente, sebbene clinicamente variabile, si presenta con febbre, tosse, dispnea, ipossiemia e infiltrati alla radiografia del torace. La compromissione polmonare richiede una diagnosi precoce e

l'interruzione della terapia con metotrexato. Questa compromissione può insorgere a tutti i dosaggi utilizzati.

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

Nei pazienti che ricevono metotrexato a basso dosaggio possono comparire linfomi maligni, e in questo caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre iniziare una terapia citotossica.

In rari casi la somministrazione concomitante di antagonisti dei folati quali trimetoprim-sulfametossazolo ha indotto una pancitopenia megaloblastica acuta.

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

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

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

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

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

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ed è da considerarsi in pratica "privo di sodio".

L'assenza di gravidanza deve essere accertata prima di somministrare Afslamet. Il metotrexato può causare nella donna embriotossicità, aborto e difetti fetali. Il metotrexato influisce sulla spermatogenesi e sull'ovogenesi durante il periodo di somministrazione e può provocare una riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. Durante il trattamento e, almeno, nei sei mesi successivi al termine del trattamento, deve essere praticata un'efficace contraccezione maschile e femminile. Le pazienti in età fertile e i loro partner devono essere opportunamente informati sui possibili rischi e sugli effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcool, medicinali epatotossici, medicinali ematotossici

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

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

Antibiotici orali

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

Antibiotici

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

Medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche

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

Probenecid, acidi organici deboli, pirazoli e agenti antinfiammatori non steroidei

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

Medicinali con reazioni avverse sul midollo osseo

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

Medicinali che provocano carenza di folati

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

Prodotti che contengono acido folico o folinico

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

Altri medicinali antireumatici

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

Sulfasalazina

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

Mercaptopurina

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

Inibitori di pompa protonica

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

Teofillina

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

Bevande contenenti caffeina o teofillina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento, le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace.

Nelle donne in età fertile, deve essere esclusa con certezza qualsiasi gravidanza in corso adottando le misure appropriate, ad es. il test di gravidanza, prima di iniziare la terapia.

Gravidanza

Afslamet è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In studi sugli animali, il metotrexato ha dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che il metotrexato è teratogeno nell'uomo; sono stati riportati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha evidenziato un aumento dell'incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e degli arti). Con il metotrexato interrotto prima del concepimento, sono state registrate gravidanze normali. Le donne non devono essere in gravidanza durante la terapia con metotrexato. Nel caso si verifichi una gravidanza durante la terapia, occorre consultare il medico sul rischio di reazioni avverse per il bambino associate alla terapia con metotrexato. Di conseguenza, i pazienti in età sessualmente matura (uomini e donne) devono praticare un'efficace contraccezione durante il trattamento con Afslamet estesa almeno ai sei mesi successivi al termine della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Il metotrexato viene secreto nel latte materno. A causa di possibili reazioni avverse gravi nel neonato, il metotrexato è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

Fertilità

Il metotrexato ha effetti sulla spermatogenesi e sulla ovogenesi durante il periodo della sua somministrazione che può dar luogo a ridotta fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le donne che desiderano iniziare una gravidanza di consultare un centro di consulenza genetica possibilmente prima di iniziare la terapia, e agli uomini di informarsi sulle possibilità di conservare lo sperma prima di iniziare la terapia.

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

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali stanchezza (comune) e capogiri (non comune); Afslamet altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari.

I pazienti devono essere istruiti alla cautela quando iniziano il trattamento con Afslamet e se tali effetti li riguardano, di evitare compiti potenzialmente pericolosi quali guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza sono utilizzati i seguenti titoli: 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Molto raro: Sono stati riportati casi singoli di regressione di linfomi dopo l'interruzione del trattamento con metotrexato. In uno studio recente, non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato aumenti l'incidenza dei linfomi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comune: pancitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, gravi depressioni del midollo osseo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diabete mellito scompensato.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: vertigini, confusione, depressione.

Molto raro: compromissione della vista, dolore, astenia muscolare o parestesia agli arti, cambiamenti del gusto (gusto metallico), convulsioni, meningismo, paralisi.

Non nota: leucoencefalopatia

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi visivi.

Molto raro: retinopatia.

Patologie cardiache

Raro: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia. I sintomi che indicano una lesione polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca e non produttiva, respiro corto e febbre.

Raro: fibrosi polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii*, respiro corto e asma bronchiale, effusione pleurica.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito.

Comune: ulcere orali, diarrea.

Non comune: faringite, enterite, vomito.

Raro: ulcere gastrointestinali.

Molto raro: ematemesi, emorragia, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: transaminasi elevate.

Non comune: cirrosi, fibrosi e steatosi epatica, riduzione della albumina serica.

Raro: epatite acuta.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema, eritema, prurito.

Non comune: fotosensibilizzazione, perdita di capelli, aumento di noduli reumatici, herpes zoster, vasculite, eruzioni erpetiformi della pelle, orticaria.

Raro: maggiore pigmentazione, acne, ecchimosi.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), alterazioni della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, foruncolosi, telangiectasia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Patologie renali e urinarie

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

Raro: insufficienza renale, oliguria, anuria, disturbi elettrolitici.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: infiammazione e ulcera della vagina.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, disturbi mestruali, perdite vaginali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: reazioni allergiche, shock anafilattico, vasculite allergica, febbre, congiuntivite, infezione, sepsi, ritardo di cicatrizzazione delle ferite, ipogammaglobulinemia.

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

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

La somministrazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali regredite nel corso della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema emopoietico.

Misure di intervento in caso di sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi dell'acido folico, Codice ATC: L01BA01

Medicinale antireumatico per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile. Agente immunomodulante e anti-infiammatorio per il trattamento della malattia di Crohn.

Meccanismo di azione

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'escrezione avviene principalmente per via renale come metotrexato immodificato, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5-20 % di metotrexato e l'1-5% di 7-idrossimetotrexato sono eliminati per via biliare. Il circolo enteropatico è intenso.

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

Popolazioni particolari

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali dimostrano che il metotrexato compromette la fertilità, è embriotossico, fetotossico e teratogeno. Il metotrexato è mutageno *in vivo* e *in vitro*. Poiché non sono stati condotti studi formali di carcinogenesi e gli studi sulla tossicità cronica nei roditori non sono adeguati, il metotrexato è considerato **non classificabile** relativamente alla sua carcinogenicità sugli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio per regolare il pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare le siringhe pre-riempite nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore:

Siringhe pre-riempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago fisso per iniezione sottocutanea e tappo di protezione rigida. Tappo per lo stantuffo in clorobutile (tipo I) e aste dello stantuffo in plastica inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa. <Le siringhe pre-riempite sono dotate di un sistema di sicurezza che aiuta a prevenire ferite dovute alla puntura dell'ago dopo l'uso.>

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Solo monouso.

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

Istruzioni per l'uso sottocutaneo

I siti di iniezione più appropriati sono:

- parte superiore della coscia,
- addome, esclusa l'area periombelicale.

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

8. Estrarre la siringa dalla cute mantenendo un'inclinazione dell'ago di 90 gradi. Se la siringa è dotata di un sistema di sicurezza, tenere il dito sull'asta dello stantuffo durante la rimozione della siringa.
9. *Siringhe pre-riempite con sistema di sicurezza*: orientando l'ago verso l'esterno rispetto a voi e agli altri, attivare il sistema di sicurezza premendo con decisione lo stantuffo. Il manicotto di protezione coprirà automaticamente l'ago e si sentirà un "click" che conferma l'attivazione della protezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l.
Via Tiburtina 1143 - 00156 Roma

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

AIC n. 044252017 - "2,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 2,5mg/0,33ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252029 - "2,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 2,5mg/0,33ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252031 - "7,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 7,5mg/0,30ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252043 - "7,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 7,5mg/0,30ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252056 - "10mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 10mg/0,40ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252068 - "10mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 10mg/0,40ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252070 - "12,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 12,5mg/0,31ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252082 - "12,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 12,5mg/0,31ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252094 - "15mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 15mg/0,38ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252106 - "15mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 15mg/0,38ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252118 - "17,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 17,5mg/0,44ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252120 - "17,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 17,5mg/0,44ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252132 - "20mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 20mg/0,50ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252144 - "20mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 20mg/0,50ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252157 - "22,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 22,5mg/0,56ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252169 - "22,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 22,5mg/0,56ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252171 - "25mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 25mg/0,63ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252183 - "25mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 25mg/0,63ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252195 - "27,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 1 Siringa Priempita Da 27,5mg/0,69ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol
AIC n. 044252207 - "27,5mg Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita" 4 Siringhe Priempite Da 27,5mg/0,69ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol

AIC n. 044252219 - "30mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita Da 30mg/0,75ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol

AIC n. 044252221 - "30mg Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 4 Siringhe Preriempite Da 30mg/0,75ml Con Tampone Imbevuto Con Alcol

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2016