



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

22 novembre 2019

**Raccomandazioni per evitare errori di dosaggio potenzialmente fatali quando si usa metotrexato per il trattamento di malattie infiammatorie**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), i Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di metotrexato (tabella 1) desiderano comunicarLe quanto segue:

**Riassunto**

- Sono stati segnalati errori di dosaggio con gravi conseguenze, inclusi decessi, quando il metotrexato destinato a un utilizzo una volta alla settimana per il trattamento delle malattie infiammatorie è stato invece impiegato quotidianamente.
- Solo i medici con esperienza nell'uso di medicinali contenenti metotrexato devono prescriberli.
- Gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano metotrexato per malattie infiammatorie devono:
  - fornire al paziente / persona che fornisce assistenza le istruzioni di dosaggio complete e chiare sul suo impiego una volta alla settimana;
  - verificare attentamente in occasione di ogni nuova prescrizione / somministrazione che il paziente / persona che fornisce assistenza comprenda che il medicinale deve essere usato una volta alla settimana;
  - decidere insieme al paziente / persona che fornisce assistenza in quale giorno della settimana il paziente assumerà metotrexato;
  - informare il paziente / persona che fornisce assistenza dei segni di sovradosaggio e istruirlo/a a rivolgersi immediatamente al medico in caso di sospetto sovradosaggio.

**Informazioni generali sulla problematica di sicurezza**

Metotrexato è autorizzato nell'Unione Europea per due diverse tipologie di indicazioni, ciascuna delle quali con un diverso calendario di dosaggio:

- Per il trattamento del cancro, in cui la frequenza dipende dal regime terapeutico e può richiedere la somministrazione giornaliera di metotrexato.

- Per il trattamento di malattie infiammatorie, incluse l'artrite reumatoide, la psoriasi e la malattia di Crohn, che richiedono l'impiego del metotrexato una volta alla settimana.

Nonostante le misure già adottate per prevenire errori di dosaggio, continuano a essere segnalati casi gravi, talvolta fatali, di pazienti, in trattamento per malattie infiammatorie, che hanno assunto metotrexato una volta al giorno anziché una volta alla settimana. Un'analisi dei dati di sicurezza condotta a livello Europeo ha rilevato che questi errori possono verificarsi in tutte le fasi del trattamento.

Pertanto, verranno introdotte ulteriori misure per prevenire errori di dosaggio, incluse avvertenze ben evidenti sul confezionamento esterno e interno e aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo. Per le formulazioni orali, gli operatori sanitari riceveranno materiali educazionali e in ogni confezione sarà presente una scheda per il paziente. Inoltre, le compresse saranno disponibili soltanto in confezioni in blister.

### Invito alla segnalazione

Le reazioni avverse sospette e **qualsiasi errore terapeutico** devono essere segnalati secondo il sistema nazionale di segnalazione spontanea dell'Agenzia Italiana del Farmaco seguendo le istruzioni che si trovano sul sito AIFA <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> che rimanda a una pagina col titolo "**Segnalazioni reazioni avverse**" in cui sono spiegate le modalità per fare una segnalazione.

### Contatti aziendali – Tabella 1

In alternativa, la sospetta reazione avversa può anche essere segnalata ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i dettagli forniti di seguito.

Per ulteriori domande o se ha bisogno di ulteriori informazioni, La preghiamo di contattare:

Società	Nome del medicinale	Contatti
Pfizer Italia S.r.l.	Methotrexate Metotrexato Pfizer	Segnalazioni: <a href="mailto:ITA.AEReporting@pfizer.com">ITA.AEReporting@pfizer.com</a>  Ulteriori informazioni: <a href="mailto:Medical.Information@pfizer.com">Medical.Information@pfizer.com</a>
Alfasigma SpA	Reumaflex	<a href="mailto:Corporate.Pharmacovigilance@alfasigma.com">Corporate.Pharmacovigilance@alfasigma.com</a>
Addenda Pharma S.r.l.	Metotrexato Addenda	<a href="mailto:Corporate.Pharmacovigilance@alfasigma.com">Corporate.Pharmacovigilance@alfasigma.com</a>
Difa Cooper SpA	Velos	<a href="mailto:arossi@pharmades.it">arossi@pharmades.it</a>  <a href="mailto:farmacovigilanza@pharmades.it">farmacovigilanza@pharmades.it</a>

S.F. Group Srl	Afslamet	<a href="mailto:sfgroup@direnzofv.com">sfgroup@direnzofv.com</a> ; <a href="mailto:pharmacovigilance@direnzo.biz">pharmacovigilance@direnzo.biz</a>
Accord Healthcare S.L.U.	Metother Metotrexato Accord Metotrexato AHCL	<a href="mailto:accord-healthcare-fv@pec.it">accord-healthcare-fv@pec.it</a>
Doc Generici Srl	Metotrexato Doc Generici	<a href="mailto:farmacovigilanza@genericidoc.it">farmacovigilanza@genericidoc.it</a>
Mundipharma Pharmaceuticals srl	Immutrex	<a href="mailto:drugsafety.italy@mundipharma.it">drugsafety.italy@mundipharma.it</a>
Teva Italia	Metotressato Teva	<a href="mailto:medinfo@tevaitalia.it">medinfo@tevaitalia.it</a>

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

## ALLEGATI

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, il Foglio Illustrativo e l'Etichettatura dei medicinali a base di metotrexato sono in corso d'aggiornamento secondo le indicazioni presenti ai seguenti link e di seguito riportate:

1. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191021145966/anx\\_145966\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191021145966/anx_145966_it.pdf) - allegati alla decisione della Commissione Europea (inclusi i testi delle modifiche da apportare agli stampati dei medicinali e il testo della scheda paziente)
2. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26937.htm> - sito della Commissione Europea che riporta alla Decisione della Commissione Europea

### **Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto**

*{Per tutti i prodotti nell'Allegato I, modificare le informazioni esistenti (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo, secondo pertinenza) in conformità al contenuto concordato, come specificato di seguito.}*

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

Tutti i medicinali contenenti metotrexato con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

*Eliminare qualsiasi raccomandazione sulla suddivisione della dose dal RCP.*

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

- Tutti i medicinali contenenti metotrexato con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

*{Modificare questo paragrafo come segue (testo nuovo sottolineato, testo eliminato barrato):}*

~~Il metotrexato deve essere prescritto solo da medici che hanno un'esperienza con le varie proprietà del medicinale e il suo meccanismo d'azione.~~

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 tale principio attivo.

- Tutti i medicinali contenenti metotrexato per via orale con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

*{Attenersi al testo seguente:}*

Il medico prescrittore deve assicurarsi che i pazienti o i soggetti che li assistono si attengano alla disposizione che il medicinale deve essere assunto solo una volta alla settimana.

- Tutti i medicinali contenenti metotrexato per via parenterale con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana (ad es. patologie reumatologiche/dermatologiche o morbo di Crohn)

*{Questo paragrafo deve comprendere il testo seguente:}*

**Avvertenza importante sul dosaggio di <denominazione del medicinale> (metotrexato)**

Nel trattamento di <indicazione(i) che richiede(richiedono) una dose settimanale, ad es. artrite reumatoide, psoriasi, ecc.>, <denominazione del medicinale> (metotrexato) **deve essere assunto solo una volta alla settimana**. Errori di dosaggio nell'utilizzo di <denominazione del medicinale> (metotrexato) possono causare gravi reazioni avverse, tra cui il decesso. Leggere molto attentamente questo paragrafo del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

**Etichettatura**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Apporre un'avvertenza delimitata da un riquadro sulla parte frontale del confezionamento secondario in un punto chiaramente visibile, ad es. sotto le informazioni del nome e del principio attivo, con caratteri di dimensioni appropriate. Il testo e il riquadro dovranno essere di colore rosso su uno sfondo bianco, assicurandosi che si distingua dal resto della confezione. L'avvertenza dovrà riportare il seguente testo:

- Medicinali contenenti metotrexato per via orale esclusivamente con indicazioni che richiedano una somministrazione una volta alla settimana:

{Includere il testo seguente sul confezionamento esterno}

[...]

Prendere solo una volta alla settimana  
il .....(specificare per intero il giorno della settimana)

[...]

- Medicinali contenenti metotrexato per via orale con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

[...]

Per [indicazione\*]  
Prendere solo una volta alla settimana  
il ..... (specificare per intero il giorno della settimana)

\*[L'indicazione] deve essere specificata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in termini raggruppati, ad es. colite, artrite, psoriasi, ove pertinente.

[...]

- Medicinali contenenti metotrexato per via parenterale esclusivamente con indicazioni che richiedano una somministrazione una volta alla settimana:

[...]

Utilizzare solo una volta la settimana

il ..... (specificare per intero il giorno della settimana)

[...]

- Medicinali contenenti metotrexato per via parenterale con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

[...]

Per [indicazione\*]

Utilizzare solo una volta la settimana

il ..... (specificare per intero il giorno della settimana)

\*[L'indicazione] deve essere specificata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in termini raggruppati, ad es. colite, artrite, psoriasi, ove pertinente.

[...]

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

{Per le formulazioni parenterali, apporre un'avvertenza in un punto chiaramente visibile del confezionamento intermedio. L'avvertenza dovrà riportare il testo seguente:}

- Medicinali contenenti metotrexato esclusivamente con indicazioni che richiedano una somministrazione una volta alla settimana:

Utilizzare solo una volta alla settimana

- Medicinali contenenti metotrexato con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

Per [indicazione\*] utilizzare solo una volta alla settimana

\*[L'indicazione] deve essere specificata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in termini raggruppati, ad es. colite, artrite, psoriasi, ove pertinente.

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

{Per le formulazioni orali, apporre un'avvertenza, ad es. in rosso, sul confezionamento primario. Sul blister, apporre il testo in maniera ripetitiva su una o più righe (ad es. sul confezionamento multilingue), in base alla leggibilità. Sul confezionamento primario rimanente, specificare solo una volta in un punto chiaramente visibile.}

{Per le formulazioni parenterali (soluzione iniettabile in siringa o penna preriempita), apporre una volta l'avvertenza in un punto chiaramente visibile del confezionamento primario, se lo spazio a disposizione lo consente.}

- Tutti i medicinali contenenti metotrexato con solo un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

{L'avvertenza dovrà riportare il testo seguente:}

Prendere/utilizzare [a seconda della formulazione] solo una volta alla settimana

- Tutti i medicinali contenenti metotrexato con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

{L'avvertenza dovrà riportare il testo seguente:}

Per [indicazione\*] prendere/ utilizzare [a seconda della formulazione] solo una volta alla settimana

\*[L'indicazione] deve essere specificata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in termini raggruppati, ad es. colite, artrite, psoriasi, ove pertinente.

### **Testo Scheda paziente**

- Medicinali contenenti metotrexato per via orale con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana:

{Questo paragrafo deve comprendere il testo seguente:}

**QUESTA SCHEDA DEL PAZIENTE È INDICATA SOLO PER I PAZIENTI CHE UTILIZZANO MEDICINALI CONTENENTI METOTREXATO PER <LE INDICAZIONI DEVONO ESSERE SPECIFICATE DAL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN TERMINI RAGGRUPPATI AD ES. COLITE, ARTRITE, PSORIASI, IN BASE ALLE INDICAZIONI SPECIFICATE NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO >.**

**SE ASSUME METOTREXATO PER UNA DELLE INDICAZIONI SPECIFICATE SOPRA, DOVRÀ ASSUMERE METOTREXATO SOLO UNA VOLTA LA SETTIMANA**

Specifichi per intero qui il giorno della settimana in cui deve assumere il medicinale: \_\_\_\_\_

Non assuma più della dose prescritta.

Un'overdose può provocare effetti indesiderati gravi e può essere fatale. I sintomi di overdose sono ad es. mal di gola, febbre, ulcere nella bocca, diarrea, vomito, eruzioni cutanee, perdita di sangue o debolezza inconsueta. Se ritiene di aver assunto una dose maggiore di quella prescritta, si rivolga immediatamente al medico.

Mostrici sempre questa scheda ai professionisti sanitari che non hanno familiarità con il suo trattamento con metotrexato per informarli del suo uso settimanale (ad es. ricovero in ospedale, cambiamento nell'assistenza sanitaria).

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo per il paziente presente nella confezione.

### **Foglio illustrativo**

- Tutti i medicinali contenenti metotrexato con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana (ad esempio, malattie reumatologiche/dermatologiche o morbo di Crohn):

{Eliminare dal foglio illustrativo qualsiasi riferimento alla possibilità di suddividere la dose per le indicazioni terapeutiche che prevedono una somministrazione una volta alla settimana }

- Medicinali contenenti metotrexato per via parenterale con almeno un'indicazione che richieda una somministrazione una volta alla settimana (ad esempio, malattie reumatologiche/dermatologiche o morbo di Crohn)

**Paragrafo 3:** Come prendere <denominazione del medicinale>  
{Inserire in questo paragrafo il testo seguente in un riquadro:}

**Avvertenza importante sul dosaggio di <denominazione del medicinale> (metotrexato):**

Nel trattamento di <indicazione(i) che richiede(richiedono) una dose settimanale, ad es. artrite reumatoide, psoriasi, ecc.)>, <denominazione del medicinale> (metotrexato) **deve essere assunto solo una volta alla settimana**. L'uso eccessivo di <denominazione del medicinale> (metotrexato) può essere fatale. Legga molto attentamente il paragrafo 3 di questo foglio. Nel caso di dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.