

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Jylamvo 2 mg/ml solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 2 mg de metotrexato.

### Excipientes com efeito conhecido

Um ml de solução contém 2 mg de hidroxibenzoato de metilo (na forma de sal sódico) e 0,2 mg de hidroxibenzoato de etilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução amarela límpida.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Jylamvo destina-se a ser utilizado nas seguintes indicações:

#### Em doenças reumatológicas e dermatológicas

- Artrite reumatoide ativa em adultos.
- Formas poliartríticas de artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa grave em adolescentes e crianças com 3 ou mais anos de idade, quando a resposta aos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) tiver sido inadequada.
- Psoríase grave incapacitante e refratária ao tratamento, que não responde suficientemente a outras formas de tratamento, tais como fototerapia, terapia com psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA) e retinoides, e artrite psoriática grave em adultos.

#### Em oncologia

- Tratamento de manutenção da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos, adolescentes e crianças com 3 ou mais anos de idade.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O metotrexato apenas deve ser prescrito por médicos com experiência nas várias propriedades do medicamento e do seu modo de ação.

#### Posologia

#### Doenças reumatológicas e dermatológicas

#### **Advertência importante relativamente à posologia de Jylamvo (metotrexato)**

No tratamento de doenças reumatológicas ou dermatológicas, Jylamvo (metotrexato) **deve ser tomado apenas uma única vez por semana**. Os erros posológicos na utilização de Jylamvo (metotrexato) podem ter como consequência reações adversas graves, incluindo morte. Leia com toda a atenção esta secção do Resumo das Características do Medicamento.

O médico prescritor deve especificar o dia da toma na receita médica.

A dose e a duração do tratamento são determinadas individualmente com base no quadro clínico do doente e na tolerabilidade ao metotrexato. O tratamento da artrite reumatoide ativa, da AIJ grave, da psoríase grave e da artrite psoriática grave constitui um tratamento de longo prazo.

Não deve ser excedida uma dose semanal de 25 mg (12,5 ml). As doses superiores a 20 mg (10 ml)/semana podem estar associadas a um aumento substancial da toxicidade, especialmente a depressão da medula óssea.

É também indicada a suplementação concomitante com ácido fólico, na dose de 5 mg duas vezes por semana (exceto no dia da administração).

#### *Posologia em adultos com artrite reumatoide*

A dose inicial recomendada é de 7,5 mg (3,75 ml) de metotrexato uma vez por semana. Dependendo da atividade individual da doença e da tolerabilidade pelo doente, a dose pode ser aumentada gradualmente em 2,5 mg (1,25 ml) por semana.

Pode esperar-se uma resposta ao tratamento após cerca de 4-8 semanas.

Uma vez alcançado o resultado terapêutico pretendido, a dose deve ser reduzida gradualmente até à menor dose de manutenção eficaz possível.

Pode ocorrer o regresso dos sintomas após a descontinuação do tratamento.

#### *Posologia em crianças e adolescentes com formas poliartríticas de artrite idiopática juvenil*

Os doentes com AIJ devem ser sempre encaminhados para uma unidade de reumatologia especializada no tratamento de crianças/adolescentes.

A dose recomendada é de 10-15 mg (5-7,5 ml)/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC)/semana. Nos casos refratários à terapia, a posologia semanal pode ser aumentada para 20 mg (10 ml)/m<sup>2</sup> de ASC/semana. No entanto, está indicado um aumento da frequência de monitorização se a posologia for aumentada.

#### *Posologia em adultos com formas graves de psoríase e adultos com artrite psoriática*

É recomendada a administração de uma dose de teste de 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) uma semana antes do início do tratamento, de modo a detetar reações adversas de ocorrência precoce. Se, uma semana mais tarde, as análises laboratoriais revelarem resultados normais, o tratamento pode ser iniciado. A dose inicial recomendada é 7,5 mg (3,75 ml) de metotrexato uma vez por semana. A dose deve ser aumentada, gradualmente, não devendo, em geral, exceder uma dose semanal de 25 mg de metotrexato. A dose usual é de 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) tomada uma vez por semana. Doses superiores a 20 mg (10 ml) por semana podem estar associadas a um aumento significativo de toxicidade, em particular supressão da medula óssea.

Geralmente, pode esperar-se uma resposta ao tratamento após cerca de 4-8 semanas. Uma vez alcançado o resultado terapêutico pretendido, a dose deve ser reduzida gradualmente até à menor dose de manutenção eficaz possível.

No dia agendado para a toma, a dose semanal pode também ser tomada toda de uma só vez ou em 2 a 3 doses divididas. Em qualquer dos casos, é tomada apenas uma vez por semana.

#### *Oncologia*

##### *Posologia na leucemia linfoblástica aguda*

O metotrexato em dose baixa é utilizado no tratamento de manutenção da LLA em crianças a partir dos 3 anos de idade, adolescentes e adultos, no âmbito de protocolos complexos em associação com outros medicamentos citostáticos. O tratamento deve respeitar os protocolos terapêuticos correntes.

As doses únicas habitualmente aceites situam-se no intervalo de 20-40 mg (10-20 ml)/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

Se o metotrexato for administrado em associação com regimes de quimioterapia, a posologia deve tomar em consideração qualquer toxicidade sobreponível dos outros componentes do medicamento.

As dosagens mais elevadas devem ser administradas por via parentérica.

#### *População pediátrica*

O metotrexato deve ser utilizado com precaução em doentes pediátricos. O tratamento deve seguir os protocolos terapêuticos para crianças atualmente publicados (ver secção 4.4).

As doses baseiam-se geralmente na ASC do doente e o tratamento de manutenção constitui um tratamento de longo prazo.

#### *Populações especiais*

##### *Compromisso renal*

O metotrexato deve ser usado com precaução em doentes com função renal diminuída (ver secção 4.4).

A dose deve ser ajustada do seguinte modo para doentes com artrite reumatoide, artrite juvenil, psoríase e artrite psoriática. Para a indicação em oncologia, também se devem aplicar as recomendações que figuram nos protocolos publicados.

<b>Depuração da creatinina (ml/min.)</b>	<b>% de dose a administrar</b>
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo não deve ser administrado.

##### *Compromisso hepático*

O metotrexato só deve ser administrado com a maior precaução, ou não ser administrado de todo, em doentes com doença hepática existente ou prévia significativa, especialmente se devida ao consumo de álcool. Se os níveis de bilirrubina forem superiores a 5 mg/dl (85,5 µmol/l), o metotrexato é contraindicado (ver secções 4.3 e 4.4).

##### *População pediátrica*

Não se recomenda a utilização em crianças com menos de 3 anos de idade uma vez que os dados de eficácia e segurança disponíveis para este grupo de doentes são insuficientes.

##### *Idosos*

Deve ser considerada uma redução da dose em doentes idosos (a partir dos 65 anos de idade) devido à diminuição das funções hepática e renal, bem como às baixas reservas de ácido fólico que ocorrem com o avançar da idade. Além disso, recomenda-se uma monitorização atenta dos doentes relativamente a possíveis sinais precoces de toxicidade (ver secções 4.4, 4.5, 4.8 e 5.2).

##### *Doentes com acumulações patológicas de líquidos (derrame pleural, ascite)*

Dado que a semivida do metotrexato pode ser prolongada quatro vezes em doentes com acumulações patológicas de líquidos, pode ser necessário reduzir a dose e inclusive, nalguns casos, descontinuar o

metotrexato (ver secções 4.4 e 5.2). O nível de redução da dose deve ser decidido numa base casuística.

### Modo de administração

Jylamvo é apenas para uso oral.

O medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

A solução é fornecida pronta a utilizar e deve ser engolida com alguma água para remover quaisquer resíduos de metotrexato da cavidade oral.

É fornecida uma seringa doseadora oral de 10 ml para medição rigorosa da dose prescrita (ver Folheto Informativo).

Caso a via oral seja ineficaz, é indicada uma alteração para uma forma farmacêutica parentérica. Isso pode ser efetuado com metotrexato na forma de uma administração intramuscular ou subcutânea e é recomendado para doentes que apresentam absorção inadequada da forma oral de metotrexato ou que não toleram bem a administração oral.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Insuficiência hepática (níveis de bilirrubina superiores a 5 mg/dl [85,5 µmol/l], ver secção 4.2);
- Alcoolismo;
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min., ver secção 4.2);
- Doenças sanguíneas preexistentes, como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa;
- Imunodeficiência;
- Infecções agudas ou crónicas graves, como tuberculose e VIH;
- Estomatite, úlceras na cavidade oral e úlceras gastrointestinais ativas conhecidas;
- Amamentação (ver secção 4.6);
- Vacinação concomitante com vacinas vivas.

Adicionalmente, para indicações não oncológicas

- Gravidez (ver secção 4.6)

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

**A solução oral contém 2 mg de metotrexato em cada ml de solução; a escala da seringa doseadora está em ml e não em mg; deve ser tomada precaução para que seja prescrito o volume de dose correto.** Os doentes com doenças reumatológicas ou dermatológicas devem ser inequivocamente informados de que o tratamento deve ser administrado apenas uma vez por semana e não diariamente. O uso incorreto do metotrexato pode ter como consequência reações adversas graves e inclusive fatais. Os profissionais de saúde e os doentes devem ser instruídos de forma clara.

O médico prescritor deve especificar o dia da toma na receita médica.

O médico prescritor deve certificar-se de que os doentes percebem que Jylamvo (metotrexato) deve ser tomado apenas uma vez por semana.

Os doentes devem ser instruídos sobre a importância de aderir às tomas uma vez por semana.

Os doentes devem ser adequadamente monitorizados durante o tratamento, para que os sinais de possíveis efeitos tóxicos ou reações adversas possam ser prontamente detetados e avaliados.

Por conseguinte, o metotrexato apenas deve ser administrado sob supervisão médica ou por médicos com conhecimentos e experiência no tratamento com antimetabolitos.

É indicada uma monitorização particularmente apertada do doente nos seguintes casos: após radioterapia prévia (em especial da pélvis), diminuição funcional do sistema hematopoiético (p. ex.,

após radioterapia ou quimioterapia prévia), estado geral debilitado, bem como idade avançada e em crianças muito novas.

Devido à possibilidade de reações tóxicas graves ou mesmo fatais, os doentes devem ser amplamente informados pelo médico responsável pelo tratamento dos riscos envolvidos (inclusive dos primeiros sinais e sintomas de toxicidade) e das medidas de segurança recomendadas. Os doentes devem ser informados de que devem notificar imediatamente o médico caso ocorra algum sintoma de sobredosagem e da necessidade de monitorização dos sintomas de sobredosagem (incluindo a realização regular de análises laboratoriais).

As doses superiores a 20 mg (10 ml)/semana podem estar associadas a um aumento substancial da toxicidade, especialmente a depressão da medula óssea.

Devido ao atraso da excreção do metotrexato em doentes com função renal diminuída, esses doentes devem ser tratados com particular cuidado e apenas com doses baixas de metotrexato (ver secção 4.2).

O metotrexato só deve ser usado com grande cuidado, ou não ser usado de todo, em doentes que tenham uma doença hepática significativa, em particular se a mesma estiver relacionada com o consumo de álcool.

### Fertilidade

Foi comunicado que o metotrexato causa compromisso da fertilidade, oligospermia, disfunção menstrual e amenorreia em seres humanos durante o tratamento e por um curto período após a sua descontinuação, afetando a espermatogénese e oogénese durante o período da sua administração - efeitos que parecem ser reversíveis com a descontinuação da terapêutica.

### Teratogenicidade – Risco reprodutivo

O metotrexato provoca embriotoxicidade, aborto e malformações fetais em seres humanos. Por conseguinte, os possíveis efeitos na reprodução, aborto espontâneo e malformações congénitas devem ser discutidos com as doentes do sexo feminino em idade fértil (ver secção 4.6).

Em indicações não oncológicas, a ausência de uma gravidez deve ser confirmada antes de Jylamvo ser utilizado. Se forem tratadas mulheres sexualmente maduras, devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses após o mesmo.

Para conselhos sobre contraceção para os homens, ver secção 4.6.

### Exames e medidas de segurança recomendados

#### Antes de iniciar o tratamento ou retomar o tratamento após um período de recuperação

Hemograma completo com fórmula leucocitária e plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albumina sérica, radiografia ao tórax e análises da função renal. Em caso de indicação clínica, deve excluir-se a presença de tuberculose e hepatites B e C.

#### Durante o tratamento

Os exames seguintes devem ser realizados semanalmente nas primeiras duas semanas e, depois, quinzenalmente durante um mês; em seguida, dependendo da contagem leucocitária e da estabilidade do doente, pelo menos uma vez por mês durante os seis meses seguintes e pelo menos trimestralmente após este período.

Deve ser considerado um aumento da frequência de monitorização sempre que a posologia for aumentada. Em particular, deve examinar-se a existência de sinais precoces de toxicidade a intervalos curtos nos doentes idosos (ver secção 4.2).

- Exame de alterações nas mucosas da cavidade oral e garganta.
- Hemograma completo com fórmula leucocitária e plaquetas. A supressão hematopoiética induzida pelo metotrexato pode ocorrer abruptamente e com posologias aparentemente seguras. Qualquer diminuição acentuada da contagem leucocitária ou plaquetária indica a imediata descontinuação do tratamento e a instituição de terapia de suporte apropriada. Os doentes

devem ser encorajados a notificar todos os sinais e sintomas sugestivos de infeção ao seu médico. Nos doentes que se encontrem a tomar concomitantemente medicamentos hematotóxicos (por ex., leflunomida), a fórmula leucocitária e as plaquetas devem ser alvo de monitorização apertada.

- Análises da função hepática - deve ser prestada particular atenção ao surgimento de toxicidade hepática. O tratamento não deve ser iniciado ou deve ser descontinuado caso se detetem anomalias nas análises da função hepática ou nas biopsias hepáticas, ou se surgirem anomalias durante o tratamento. Essas anomalias devem normalizar-se no espaço de duas semanas, após as quais o tratamento pode ser retomado de acordo com o critério do médico.
- Análise das enzimas hepáticas no soro: ocorrem aumentos temporários das transaminases para duas ou três vezes o normal em 13-20% dos doentes. As anomalias persistentes das enzimas hepáticas e/ou uma diminuição da albumina sérica podem indicar hepatotoxicidade grave. Nas indicações reumatológicas, não existem evidências que corroborem a utilização de biopsias hepáticas na monitorização da hepatotoxicidade. Para os doentes com psoríase, é controversa a necessidade de uma biopsia hepática antes e durante a terapia.

É necessária investigação adicional para estabelecer se as séries de análises da função hepática ou de determinações do propéptido do colagénio do tipo III são adequadas para detetar a hepatotoxicidade. Esta avaliação deve fazer a distinção entre os doentes sem quaisquer fatores de risco e os doentes com fatores de risco, tais como antecedentes de consumo excessivo de álcool, elevação persistente das enzimas hepáticas, antecedentes de doença hepática, história familiar de doenças hepáticas hereditárias, diabetes mellitus, obesidade e contacto anterior com medicamentos ou químicos hepatotóxicos, bem como tratamento prolongado com metotrexato ou uma dose total acumulada igual ou superior a 1,5 g.

Na eventualidade de um aumento constante nas enzimas hepáticas, deve considerar-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento.

Devido aos seus efeitos potencialmente tóxicos para o fígado, não devem ser tomados outros medicamentos hepatotóxicos durante o tratamento com metotrexato, a menos que tal seja *urgentemente necessário*, e o consumo de álcool deve ser evitado ou reduzido (ver secção 4.5). Deve ser efetuada uma monitorização mais apertada das enzimas hepáticas em doentes que estejam a tomar concomitantemente outros medicamentos hepatotóxicos (por ex., leflunomida). Isto também deve ser considerado durante a administração concomitante de medicamentos hematotóxicos.

É necessário um maior cuidado em doentes com diabetes mellitus insulino dependente, pois desenvolveu-se cirrose hepática em casos individuais sem elevação das transaminases durante o tratamento com metotrexato.

- A função renal deve ser monitorizada através de análises da função renal e de análises à urina. Se os níveis de creatinina sérica estiverem aumentados, a dose deve ser reduzida. Se a depuração da creatinina for inferior a 30 ml/min, o tratamento com metotrexato não deve ser administrado (ver secções 4.2 e 4.3).

O tratamento com doses altas e moderadamente altas de metotrexato não deve ser iniciado com valores de pH urinário inferiores a 7,0. A alcalinização da urina deve ser testada através de controlos repetidos do pH (valor igual ou superior a 6,8) durante pelo menos as primeiras 24 horas após o início da administração de metotrexato.

- Exame do trato respiratório – os doentes devem ser monitorizados relativamente a sintomas de uma perturbação da função pulmonar e, se necessário, devem ser efetuados testes da função pulmonar. Os sintomas relacionados com os pulmões (em particular, uma tosse seca não produtiva) ou pneumonite não específica que ocorram durante o tratamento com metotrexato podem ser um sinal de danos potencialmente perigosos e exigem a descontinuação do

tratamento e monitorização atenta. Embora a apresentação clínica seja variável, os doentes com doenças pulmonares induzidas pelo metotrexato sofrem geralmente de febre, tosse, dispneia ou hipoxemia. Deve ser efetuada uma radiografia ao tórax para se poder excluir a presença de infeção. Pode ocorrer pneumonia intersticial aguda ou crónica, frequentemente associada a eosinofilia, tendo sido notificados casos de morte. Os doentes devem ser informados acerca dos riscos de pneumonia e devem ser aconselhados a contactar imediatamente o seu médico caso desenvolvam uma tosse persistente ou dispneia persistente.

Adicionalmente, tem sido notificada hemorragia pulmonar alveolar com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas. Este acontecimento pode também estar associado com vasculite e outras comorbilidades. Quando se suspeita de hemorragia pulmonar alveolar, deve ser considerada imediatamente a realização de exames complementares para confirmar o diagnóstico.

O metotrexato deve ser descontinuado em doentes com sintomas pulmonares e deve ser efetuado um exame imediato (incluindo radiografia ao tórax) para excluir a presença de infeções e tumores. Se existir suspeita de doença pulmonar induzida pelo metotrexato, deve ser iniciado tratamento com corticosteroides e o tratamento com metotrexato não deve ser retomado.

Os sintomas pulmonares requerem um diagnóstico rápido e a descontinuação da terapia com metotrexato. As doenças pulmonares induzidas pelo metotrexato, como a pneumonite, podem ocorrer de forma aguda e em qualquer momento durante o tratamento, nem sempre são completamente reversíveis e já foram observadas com todas as doses (inclusive com doses baixas de 7,5 mg [3,75 ml]/semana).

Podem ocorrer infeções oportunistas durante o tratamento com metotrexato, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, que também podem ter um desfecho fatal. Caso um doente desenvolva sintomas pulmonares, deve ser considerada a possibilidade de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

É necessário um especial cuidado nos doentes com função pulmonar comprometida.

É também necessário um especial cuidado na presença de infeções crónicas inativas (por ex., herpes zóster, tuberculose, hepatite B ou C), pois é possível a ativação destas infeções.

#### Insuficiência renal e doentes em risco de insuficiência renal

Dado que o metotrexato é eliminado principalmente através dos rins, podem esperar-se concentrações aumentadas na presença de insuficiência renal, que podem resultar em reações adversas graves.

Caso exista a possibilidade de insuficiência renal (por ex., em doentes idosos), a monitorização deve ser efetuada a intervalos mais curtos. Isto aplica-se em particular quando são administrados concomitantemente medicamentos que afetam a eliminação do metotrexato, que causam danos renais (por ex., AINE) ou que podem conduzir a compromisso da hematopoiese.

Caso estejam presentes fatores de risco, tais como perturbações da função renal, incluindo insuficiência renal ligeira, a administração em associação com AINE não é recomendada. A desidratação também pode intensificar a toxicidade do metotrexato.

(Ver monitorização da função renal)

#### Sistema imunitário

Devido aos seus efeitos a nível do sistema imunitário, o metotrexato pode comprometer a resposta a vacinações e afetar os resultados de testes imunológicos. Não deve ser efetuada vacinação concomitante utilizando vacinas vivas.

#### Linfomas malignos

Podem ocorrer linfomas malignos em doentes que estejam a receber doses reduzidas de metotrexato; nesse caso, a terapia deve ser descontinuada. Se os linfomas não regredirem espontaneamente, é necessário iniciar tratamento citotóxico.



#### Derrames pleurais ou ascites

Os derrames pleurais e as ascites devem ser drenados antes de iniciar o tratamento com metotrexato (ver secção 4.2).

#### Doenças que provocam desidratação, tais como vômitos, diarreia ou estomatite

As doenças que provocam desidratação, tais como vômitos, diarreia ou estomatite, podem aumentar a toxicidade em consequência dos níveis aumentados de substância ativa. Nesse caso, o tratamento com metotrexato deve ser descontinuado até que os sintomas desapareçam.

É importante determinar qualquer aumento dos níveis de substância ativa no período de 48 horas após a terapia; caso contrário, pode ocorrer toxicidade irreversível do metotrexato.

A diarreia e a estomatite ulcerosa podem ser sinais de efeitos tóxicos e exigir a descontinuação do tratamento; caso contrário, pode ocorrer enterite hemorrágica e morte devido a perfuração intestinal. Após a ocorrência de hematemese, fezes escuras ou sangue nas fezes, o tratamento deve ser descontinuado.

#### Suplementação com ácido fólico

Caso ocorra toxicidade aguda com o metotrexato, os doentes podem necessitar de tratamento com ácido folínico. Em doentes com artrite reumatoide ou psoríase, a suplementação com ácido fólico ou ácido folínico pode reduzir a toxicidade do metotrexato, tais como sintomas gastrointestinais, estomatite, alopecia e enzimas hepáticas aumentadas.

Recomenda-se a verificação dos níveis de vitamina B12 antes de iniciar a suplementação com ácido fólico, em especial em adultos com 50 ou mais anos de idade, pois a toma de ácido fólico pode mascarar uma deficiência de vitamina B12.

#### Produtos vitamínicos

Os preparados vitamínicos ou outros produtos que contenham ácido fólico, ácido folínico ou seus derivados podem diminuir a eficácia do metotrexato (ver secções 4.2 e 4.5).

#### Dermatite e queimaduras solares

A dermatite induzida pela radiação e as queimaduras solares podem reaparecer durante a terapia com metotrexato (reações de memória). As lesões psoriáticas podem agravar-se com a exposição a radiação UV e a administração simultânea do metotrexato.

#### Toxicidade cutânea

Foram notificadas reações dermatológicas graves, por vezes fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ou síndrome de Stevens-Johnson, após doses únicas ou múltiplas de metotrexato.

#### Encefalopatia/leucoencefalopatia

Dado que ocorreram casos de encefalopatia/leucoencefalopatia em doentes oncológicos tratados com metotrexato, também não se podem excluir em doentes com indicações não oncológicas.

#### Advertências relativas aos excipientes

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219) e para-hidroxibenzoato de etilo (E214). Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O risco de uma interação entre os AINE e o metotrexato deve ser considerado em doentes com uma dose reduzida de metotrexato, em especial no caso de função renal diminuída. Se for necessário tratamento de associação, o hemograma e a função renal devem ser monitorizados. Deve ser tomado cuidado caso se administrem AINE e metotrexato no espaço de 24 horas, pois, nesse caso, os níveis plasmáticos de metotrexato podem aumentar e, conseqüentemente, a toxicidade pode ser mais elevada. Os estudos em animais mostraram que a administração de AINE, incluindo ácido salicílico, resultou

numa redução da secreção tubular do metotrexato e, portanto, numa potenciação dos seus efeitos tóxicos. No entanto, em ensaios clínicos nos quais foram administrados como adjuvantes AINE e ácido salicílico a doentes com artrite reumatoide, não se observou nenhum aumento das reações adversas. O tratamento da artrite reumatoide com esses medicamentos pode ser continuado durante a terapia com doses reduzidas de metotrexato, mas apenas sob vigilância médica apertada.

Os doentes que se encontrem a tomar medicamentos potencialmente hepatotóxicos durante o tratamento com metotrexato (por ex., leflunomida, azatioprina, sulfassalazina e retinoides) devem ser monitorizados de perto relativamente a hepatotoxicidade aumentada. O consumo de álcool deve ser evitado durante o tratamento com metotrexato (ver secção 4.4). O consumo regular de álcool e a administração de medicamentos hepatotóxicos adicionais aumentam a probabilidade de reações adversas hepatotóxicas ao metotrexato.

A administração de medicamentos hematotóxicos adicionais (por ex., metamizol) aumenta a probabilidade de reações adversas hematotóxicas graves ao metotrexato.

Devem ser consideradas as interações farmacocinéticas entre o metotrexato, os anticonvulsivantes (níveis séricos reduzidos de metotrexato) e o 5-fluoruracilo (semivida aumentada do 5-fluoruracilo).

Os salicilatos, a fenilbutazona, a difenilhidantoína (= fenitoína), os barbitúricos, os calmantes, os contraceptivos orais, as tetraciclina, os derivados da amidopirina, as sulfonamidas, os diuréticos tiazídicos, os antidiabéticos orais, a doxorrubicina e o ácido p-aminobenzoico deslocam o metotrexato da sua ligação à albumina sérica e aumentam assim a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a toxicidade (aumento indireto da dose).

A probenecida e os ácidos orgânicos fracos também podem reduzir a secreção tubular do metotrexato, originando de igual modo um aumento indireto da dose.

Os antibióticos como as penicilinas, os glicopéptidos, as sulfonamidas, a ciprofloxacina e a cefalotina podem, em casos individuais, reduzir a depuração renal do metotrexato, pelo que podem ocorrer concentrações séricas aumentadas de metotrexato, acompanhadas por toxicidade hematológica e gastrointestinal.

Os antibióticos orais como as tetraciclina, o cloranfenicol e os antibióticos de largo espectro não absorvíveis podem reduzir a absorção intestinal do metotrexato ou interferir com a circulação entero-hepática através da inibição da flora intestinal ou da supressão do metabolismo bacteriano.

No caso de tratamento (prévio) com medicamentos que possam ter efeitos adversos na medula óssea (por ex., sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina), deve ser considerada a possibilidade de perturbações hematopoiéticas.

O tratamento concomitante com medicamentos que possam causar deficiência de ácido fólico (por ex., sulfonamidas, trimetoprim/sulfametoxazol) pode resultar em aumento da toxicidade do metotrexato. Por conseguinte, deve ser tomado especial cuidado em doentes com deficiência preexistente de ácido fólico.

Por outro lado, a coadministração de medicamentos que contenham ácido folínico ou de preparados vitamínicos que contenham ácido fólico ou derivados pode comprometer a eficácia do metotrexato.

A associação do metotrexato e da sulfassalazina pode aumentar o efeito do metotrexato, pois a sulfassalazina provoca a inibição da síntese do ácido fólico. Isto pode ter como consequência um risco aumentado de reações adversas, embora em vários estudos isso só tenha sido observado em casos isolados.

A ciclosporina pode potenciar a eficácia e a toxicidade do metotrexato. Há um risco de imunossupressão excessiva com um risco de linfoproliferação quando se utiliza essa associação.

O uso de óxido nítrico potencia o efeito do metotrexato sobre o metabolismo dos folatos, produzindo uma toxicidade acrescida tal como mielossupressão grave imprevisível, estomatite e neurotoxicidade

com administração intratecal. Embora este efeito possa ser reduzido com a administração de folinato de cálcio, o uso concomitante deve ser evitado.

A coadministração de inibidores da bomba de prótons, tais como o omeprazol ou o pantoprazol, pode originar interações: a coadministração de metotrexato e omeprazol resultou num atraso da eliminação renal do metotrexato. Num caso em que o metotrexato foi associado a pantoprazol, a eliminação renal do metabolito 7-hidroximetotrexato foi inibida e ocorreram mialgia e arrepios.

A aplicação de procarbazona durante a terapia com doses elevadas de metotrexato aumenta o risco de compromisso da função renal.

O consumo excessivo de bebidas com cafeína ou teofilina (café, bebidas cafeinadas, chá preto) deve ser evitado durante a terapia com metotrexato, pois o efeito do metotrexato pode ser reduzido pela possível interação entre o metotrexato e as metilxantinas a nível dos recetores da adenosina.

A terapia de associação com metotrexato e leflunomida pode aumentar o risco de pancitopenia.

Particularmente, no caso de cirurgia ortopédica em que o risco de infeções é alto, a terapia de associação com metotrexato e medicamentos imunomoduladores deve ser utilizada com cautela.

A colestiramina pode aumentar a eliminação não renal do metotrexato ao interferir com a circulação entero-hepática.

Deve considerar-se a possibilidade de atraso da depuração do metotrexato quando utilizado em associação com outros medicamentos citostáticos.

A radioterapia durante o uso do metotrexato pode aumentar o risco de necrose dos ossos ou dos tecidos moles.

O metotrexato pode reduzir a depuração da teofilina. Por conseguinte, os níveis séricos de teofilina devem ser monitorizados durante a terapia concomitante com metotrexato.

A administração de mercaptopurina e metotrexato em associação pode aumentar a biodisponibilidade da mercaptopurina, possivelmente como consequência da inibição do metabolismo da mercaptopurina.

Devido aos possíveis efeitos no sistema imunitário, o metotrexato pode falsificar os resultados de vacinas e análises (procedimentos imunológicos para avaliar a reação imune). Durante a terapia com metotrexato, deve ser evitada a vacinação concomitante com vacinas vivas (ver secções 4.3 e 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

As mulheres não podem engravidar durante a terapia com metotrexato e têm de usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com metotrexato e pelo menos até 6 meses após o tratamento (ver secção 4.4). Antes de iniciar a terapêutica, as mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas do risco de malformações associadas ao metotrexato e deve ser excluída qualquer hipótese de gravidez através das medidas adequadas (como por exemplo, realização de um teste de gravidez). Durante o tratamento, o teste de gravidez deve ser repetido, como clinicamente necessário (por exemplo, após qualquer falha na contraceção). As doentes com potencial para engravidar têm de ser aconselhadas, relativamente à prevenção e planeamento da gravidez.

##### Contraceção nos homens

Desconhece-se se o metotrexato está presente no esperma. O metotrexato demonstrou ser genotóxico em estudos em animais, pelo que o risco de efeitos genotóxicos nos espermatozoides não pode ser totalmente excluído. Dados clínicos limitados não indicam um risco acrescido de malformações ou aborto espontâneo após a exposição paterna a pequenas doses de metotrexato (menos de 30 mg [15 ml] por semana). Para doses mais elevadas, não existem dados disponíveis suficientes para calcular o

risco de malformações ou aborto espontâneo após a exposição paterna.

Como medida de precaução, é recomendado que todos os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras usem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento do doente do sexo masculino e até 6 meses, pelo menos, após a cessação do tratamento com metotrexato. Os homens não devem doar esperma durante o tratamento ou até 6 meses após a descontinuação do metotrexato.

### Gravidez

O metotrexato é contraindicado durante a gravidez em indicações não oncológicas (ver secção 4.3). Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com metotrexato e até nos seis meses seguintes ao tratamento, deve ser prestado aconselhamento médico à doente, nomeadamente sobre o risco de efeitos nefastos para a criança que estão associados ao tratamento, e realizados exames ecográficos para confirmar o normal desenvolvimento fetal. Em estudos em animais, o metotrexato revelou toxicidade reprodutiva, especialmente durante o primeiro trimestre (ver secção 5.3). O metotrexato demonstrou ter efeitos teratogénicos em seres humanos; foram notificados casos de morte fetal, abortos e/ou anomalias congénitas (por exemplo, craniofaciais, cardiovasculares, a nível do sistema nervoso central e relacionadas com os membros).

O metotrexato é um potente agente teratogénico no ser humano com um risco acrescido de causar abortos espontâneos, restrição ao crescimento intrauterino e malformações congénitas em caso de exposição durante a gravidez.

- Foram notificados casos de aborto espontâneo em 42,5% das mulheres grávidas expostas a um tratamento com pequenas doses de metotrexato (menos de 30 mg [15 ml] por semana), comparativamente à taxa notificada de 22,5% em doentes com doença similares tratadas com outros fármacos que não o metotrexato.
- Ocorreram graves deficiências de nascença em 6,6% dos nados-vivos de mulheres expostas a um tratamento com doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg [15 ml] por semana) durante a gravidez, comparativamente aos aproximadamente 4% de nados-vivos de doentes com doenças similares tratadas com outros fármacos que não o metotrexato.

Não existem dados disponíveis suficientes sobre uma exposição ao metotrexato superior a 30 mg (15 ml) por semana durante a gravidez, mas são esperadas taxas mais elevadas de abortos espontâneos e malformações congénitas, em particular, em doses frequentemente utilizadas em indicações oncológicas.

Foram descritas gravidezes normais quando o metotrexato foi descontinuado antes da concepção.

Quando utilizado em indicações oncológicas, o metotrexato não deve ser administrado durante a gravidez, em particular durante o primeiro trimestre da gravidez. Em cada caso individual, o benefício do tratamento deve ser avaliado em relação aos possíveis riscos para o feto. Caso o medicamento seja utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto esteja a tomar metotrexato, esta deverá ser informada dos riscos potenciais para o feto.

### Amamentação

Uma vez que o metotrexato é transferido para o leite humano e pode provocar toxicidade em crianças amamentadas, o tratamento é contraindicado durante o período de aleitamento (ver secção 4.3). Se for necessária a utilização do metotrexato durante o período de aleitamento, a amamentação deve ser interrompida antes do tratamento.

### Fertilidade

O metotrexato afeta a espermatogénese e a oogénese e pode diminuir a fertilidade. Nos seres humanos, foi notificado que o metotrexato causa oligospermia, disfunção menstrual e amenorreia. Estes efeitos parecem ser reversíveis, após a descontinuação da terapêutica, na maioria dos casos. Em indicações oncológicas, todas as mulheres que estejam a planear engravidar devem ser aconselhadas a consultar

um centro de aconselhamento genético, se possível, antes da terapia, e os homens devem procurar aconselhamento acerca da possibilidade de recorrerem à preservação de esperma antes de iniciarem a terapia uma vez que o metotrexato pode ser genotóxico com doses elevadas (ver secção 4.4).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de metotrexato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados, pois podem ocorrer durante o tratamento perturbações do sistema nervoso central, tais como cansaço, tonturas ou sonolência.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Em geral, a incidência e a gravidade dos efeitos secundários são consideradas relacionadas com a dose.

No tratamento antineoplásico, a mielossupressão e a mucosite são os efeitos tóxicos limitadores da dose predominantes do metotrexato. A gravidade destas reações depende da dose, do modo e da duração da aplicação do metotrexato. A mucosite surge geralmente cerca de 3 a 7 dias após a aplicação do metotrexato e, alguns dias depois, seguem-se a leucopenia e a trombocitopenia. Em doentes com mecanismos de eliminação não comprometidos, a mielossupressão e a mucosite são geralmente reversíveis no espaço de 14 a 28 dias.

As reações adversas mais graves ao metotrexato incluem supressão da medula óssea, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, toxicidade renal, neurotoxicidade, episódios tromboembólicos, choque anafilático e síndrome de Stevens-Johnson.

As reações adversas mais frequentemente observadas (muito frequentes) ao metotrexato incluem doenças gastrointestinais (por ex., estomatite, dispepsia, dores abdominais, náuseas, perda de apetite) e anomalias nas análises da função hepática (por ex., aumento da alanina aminotransferase [ALAT], aspartato aminotransferase [ASAT], bilirrubina, fosfatase alcalina). Outras reações adversas que ocorrem frequentemente (frequentes) são leucopenia, anemia, trombopenia, cefaleias, cansaço, sonolência, pneumonia, alveolite/pneumonite intersticial frequentemente associada a eosinofilia, ulceração oral, diarreia, exantema, eritema e prurido.

A ocorrência e a gravidade das reações adversas dependem do nível posológico e da frequência de administração do metotrexato. Contudo, dado que podem ocorrer reações adversas graves mesmo com doses baixas, é essencial que o médico responsável pelo tratamento monitorize de perto os doentes (ver secção 4.4).

A maioria das reações adversas é reversível se for detetada precocemente. Caso ocorram reações adversas desse tipo, a dose deve ser reduzida ou o tratamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas contramedidas adequadas (ver secção 4.9). A terapia com metotrexato só deve ser retomada com especial cautela, após ponderação cuidadosa da necessidade do tratamento e com vigilância aumentada relativamente à possível recorrência de toxicidade.

##### Tabela de reações adversas

As frequências nesta tabela são definidas de acordo com a convenção MedDRA:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Muito raras ( $< 1/10,000$ )

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de

frequência.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras	Desconhecida
Infeções e infestações	-	Infeções	Infeções oportunistas (por vezes fatais)	Herpes zóster	Sépsis Infeções induzidas pelo citomegalovírus.	Nocardiose, micose por histoplasma e criptococos, herpes simplex disseminado
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	-	-	Linfoma <sup>1</sup>	-	-	-
Doenças do sangue e do sistema linfático	-	Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitose, perturbações hematopoiéticas	Anemia megaloblástica	Depressão da medula óssea (surtos graves), anemia aplástica, doença linfoproliferativa <sup>2</sup> , eosinofilia, neutropenia, linfadenopatia	Hemorragias
Doenças do sistema imunitário	-	-	Reações alérgicas, choque anafilático, febre, arrepios	-	Imunossupressão, vasculite alérgica (sintoma tóxico grave), hipogamaglobulinemia	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	-	-	Diabetes mellitus	-	-	-
Perturbações do foro psiquiátrico	-	-	Depressão	Mudanças de humor	Insónia	-
Doenças do sistema nervoso	-	Cefaleias, fadiga, sonolência	Convulsões, vertigens, confusão	Hemiparesia, parestia	Edema cerebral, meningite assética aguda com meningismo (paralisia, vômitos), letargia, disfunção cognitiva subtil temporária, psicoses, afasia, dor, astenia muscular ou parestesia nos membros, alterações do paladar (sabor metálico), irritação, disartria, sensações cranianas inusuais, zumbidos	Encefalopatia/leucoencefalopatia
Afeções oculares	-	-	-	Perturbações visuais graves	Retinopatia, conjuntivite	-

Cardiopatas	-	-	-	Pericardite, derrame pericárdico, tamponamento pericárdico	-	-
Vasculopatias	-	-	-	Reações tromboembólicas (incluindo trombose arterial e cerebral, tromboflebite, trombose das veias profundas das pernas, trombose da veia retiniana, embolismo pulmonar), hipotensão	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Alveolite/pneumonia intersticial (pode ser fatal)	Fibrose pulmonar	Paralisia respiratória, reações semelhantes a asma brônquica, tais como tosse, dispneia e alterações patológicas nos testes da função pulmonar, faringite	Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> e outras infecções pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crônica, derrame pleural	Hemorragia pulmonar alveolar <sup>3</sup>
Doenças gastrointestinais	Perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, inflamação e ulceração da mucosa da boca e da garganta, estomatite, dispepsia	Diarreia	Ulceração e hemorragias do trato gastrointestinal	Pancreatite, enterite, má absorção, melena, gengivite	Megacólon tóxico, hematemese	-
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas relacionadas com o fígado (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatase alcalina e bilirrubina)	-	Esteatose, fibrose e cirrose hepáticas, diminuição da albumina sérica	Hepatite aguda e hepatotoxicidade	Degenerescência hepática aguda, insuficiência hepática, reativação de hepatite crônica	Hepatite e insuficiência hepática <sup>4</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	Eritema, exantema, prurido	Manifestações tóxicas graves: vasculite, erupções cutâneas herpetiformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento dos	Aumento das alterações pigmentares das unhas, onicólise, acne, petéquias, equimoses, eritema multiforme, erupções cutâneas eritematosas, possibilidade de agravamento de	Paroníquia aguda, furunculose, telangiectasia, hidradenite	-

			nódulos reumáticos, erosões dolorosas da placa psoriática, fotossensibilidade e, aumento da pigmentação cutânea, queda de cabelo, dificuldade de cicatrização, urticária	lesões da psoríase com terapia UV concomitante, possibilidade de «reativação» de dermatite devida à radiação e de queimaduras solares		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	-	Osteoporose, artralgia, mialgia	Fratura de esforço	-	Osteonecros e dos maxilares (secundária a doenças linfoproliferativas)
Doenças renais e urinárias	-	-	Nefropatia, inflamação e ulceração da bexiga (possivelmente com hematúria), disúria	Insuficiência renal, oligúria, anúria, azotemia	Proteinúria	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	-	-	Inflamação e ulceração vaginais	Oligospermia, disfunção menstrual	Infertilidade, perda da libido, impotência, corrimento vaginal, ginecomastia	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	-	-	-	-	Febre	-

<sup>1</sup> Pode ser reversível - ver secção 4.4.

<sup>2</sup> Linfoma/doenças linfoproliferativas: houve notificações de casos individuais de linfoma e de outras doenças linfoproliferativas que atenuaram em inúmeros casos, depois de o tratamento com metotrexato ter sido descontinuado.

<sup>3</sup> Notificada para o metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas.

<sup>4</sup> Ver observações relativas a biópsia hepática na secção 4.4.

### População pediátrica

Prevê-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes sejam as mesmas que nos adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas de sobredosagem

Os sintomas após sobredosagem oral afetam predominantemente os sistemas hematopoiético e gastrointestinal.

Os sintomas incluem leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielossupressão, mucosite, estomatite, ulceração oral, náuseas, vômitos, ulceração e hemorragias gastrointestinais.

Foram notificados casos de sobredosagem, por vezes fatal, devido à toma diária errónea em vez da toma semanal de metotrexato oral. Nestes casos, os sintomas que foram frequentemente notificados



são reações hematológicas e gastrointestinais.

Há notificações de mortes devidas a sépsis, choque séptico, insuficiência renal e anemia aplástica.

#### Controlo terapêutico da sobredosagem

O folinato de cálcio é o antídoto específico para neutralizar os efeitos tóxicos adversos do metotrexato. Na eventualidade de uma sobredosagem accidental, deve ser administrada uma dose de folinato de cálcio igual ou superior à dose excessiva de metotrexato, por via intravenosa ou intramuscular, no espaço de 1 hora, continuando a administração até que o nível sérico de metotrexato seja inferior a  $10^{-7}$  mol/l.

Na eventualidade de uma sobredosagem massiva, pode ser necessária hidratação e alcalinização da urina para impedir a precipitação do metotrexato e/ou dos seus metabolitos nos túbulos renais. Nem a hemodiálise nem a diálise peritoneal demonstraram melhorar a eliminação do metotrexato. Foi descrita a obtenção de uma depuração eficaz do metotrexato com hemodiálise intermitente aguda utilizando um dialisador de elevado fluxo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos e imunomoduladores, antimetabolitos, análogos do ácido fólico. Código ATC: L01BA01

#### Mecanismo de ação

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que, enquanto antimetabolito, pertence à classe das substâncias ativas citotóxicas. Atua através da inibição competitiva da enzima dihidrofolato redutase, inibindo assim a síntese do ADN.

Não foi ainda possível até à data esclarecer se a eficácia do metotrexato no controlo da psoríase, da artrite psoriática e da poliartrite crónica se deve a um efeito anti-inflamatório ou imunossupressor e em que medida um aumento induzido pelo metotrexato da concentração extracelular de adenosina nos locais inflamados contribui para este efeito.

Os tecidos altamente proliferativos, tais como células malignas, medula óssea, células fetais, epitélio cutâneo e mucosas, são geralmente mais sensíveis a este efeito do metotrexato. A proliferação celular é geralmente maior em tumores malignos do que no tecido normal, pelo que o metotrexato pode exercer um efeito sustentado no crescimento maligno sem causar danos irreversíveis aos tecidos normais.

Na psoríase, a proliferação celular do epitélio está acentuadamente aumentada em comparação com a pele normal. Esta diferença a nível da taxa de proliferação celular é o ponto de partida para o uso do metotrexato na psoríase e na artrite psoriática particularmente graves, generalizadas e resistentes ao tratamento.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após administração oral, o metotrexato é absorvido a partir do trato gastrointestinal. Quando administrado em doses reduzidas ( $7,5 \text{ mg/m}^2$  a  $80 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal), a biodisponibilidade média do metotrexato é de cerca de 70%, embora sejam possíveis variações interindividuais e intraindividuais consideráveis (25-100%). As concentrações séricas máximas são atingidas no espaço de 1-2 horas.

Os dados de um ensaio aleatorizado em doentes com artrite reumatoide juvenil (com idades de 2,8 a 15,1 anos) indicaram uma maior biodisponibilidade oral do metotrexato em jejum. Em crianças com

AIJ, a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática em função do tempo normalizada de acordo com a dose do metotrexato aumentou com a idade das crianças e foi inferior à verificada em adultos. A AUC normalizada de acordo com a dose para o metabolito 7-hidroximetotrexato não dependeu da idade.

#### Distribuição

O metotrexato encontra-se aproximadamente 50% ligado às proteínas séricas. Após a distribuição, concentra-se predominantemente no fígado, nos rins e no baço na forma de poliglutamatos, que podem ficar aí retidos durante semanas ou meses.

A semivida média terminal é de 6-7 horas e demonstra variações consideráveis (3-17 horas). A semivida pode ser prolongada até quatro vezes em doentes com um terceiro compartimento de distribuição (derrame pleural, ascite).

#### Biotransformação

Aproximadamente 10% da dose de metotrexato administrada é metabolizada no fígado. O principal metabolito é o 7-hidroximetotrexato.

#### Eliminação

A excreção ocorre predominantemente na forma inalterada através dos rins por filtração glomerular e secreção ativa nos túbulos proximais.

Aproximadamente 5-20% do metotrexato e 1-5% do 7-hidroximetotrexato são eliminados na bÍlis. Verifica-se uma acentuada circulação entero-hepática.

A eliminação em doentes com função renal diminuída sofre um atraso acentuado. A diminuição da eliminação em doentes com insuficiência hepática não é presentemente conhecida.

O metotrexato atravessa a barreira placentária em ratos e macacos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade crónica

Em estudos de toxicidade crónica em ratinhos, ratos e cães, verificaram-se efeitos tóxicos na forma de lesões gastrointestinais, mielossupressão e hepatotoxicidade.

#### Potencial mutagénico e carcinogénico

Os estudos de longo prazo em ratos, ratinhos e hamsters não demonstraram qualquer evidência de um potencial carcinogénico do metotrexato. O metotrexato induz mutações genéticas e cromossómicas *in vitro* e *in vivo*. Suspeita-se de um efeito mutagénico em seres humanos.

#### Toxicologia reprodutiva

Foram observados efeitos teratogénicos em quatro espécies (ratos, ratinhos, coelhos, gatos). Em macacos rhesus não ocorreram malformações comparáveis às observadas em seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Macrogol 400

Glicerol

Aroma a laranja

Sucralose

Para-hidroxibenzoato de etilo (E214)

Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219)

Ácido cítrico mono-hidratado

Citrato tri-sódico

Água purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

Frasco não aberto  
20 meses.

Após a primeira abertura  
3 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado (ver secção 6.6).

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar tipo III de 75 ml com tampa inviolável resistente a crianças (polipropileno com revestimento de polietileno expandido) contendo 60 ml de solução oral.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco em PEBD e uma seringa doseadora de 10 ml em polipropileno branco (com graduações principais a cada 1 ml e menores a cada 0,25 ml).

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Manuseamento seguro

Qualquer pessoa que manuseie o metotrexato deve lavar as suas mãos antes e depois de administrar uma dose. Para diminuir o risco de exposição, os progenitores e os prestadores de cuidados devem utilizar luvas descartáveis sempre que manusearem o metotrexato.

Deve evitar-se o contacto com a pele e as membranas mucosas. Se o metotrexato entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deve ser imediata e exaustivamente lavado com água e sabão.

Os derrames devem ser limpos de imediato.

As mulheres grávidas, que planeiem engravidar ou que estejam a amamentar não devem manusear o metotrexato.

Os progenitores, os prestadores de cuidados e os doentes devem ser aconselhados a manter o metotrexato fora do alcance das crianças, preferencialmente num armário trancado.

A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

Manter o frasco bem fechado para proteger a integridade do medicamento e minimizar o risco de derrame acidental.

Devem ser tomadas as precauções habituais ao manusear citostáticos.

### Instruções de utilização da seringa fornecida na embalagem

1. Coloque luvas descartáveis antes de manusear.
2. Agite o frasco.
3. Retire a tampa do frasco e aplique firmemente o adaptador no topo do frasco.

4. Introduza a extremidade da seringa doseadora no orifício do adaptador.
5. Vire o frasco para baixo.
6. Puxe o êmbolo da seringa LENTAMENTE para que o medicamento seja aspirado do frasco para a seringa, até que a parte MAIS LARGA do êmbolo branco da seringa esteja alinhado com a marca preta da seringa da dose necessária. NÃO meça até à extremidade estreita do êmbolo. Caso existam bolhas de ar na seringa, repita até que as bolhas sejam eliminadas.
7. Vire novamente o frasco para cima e retire cuidadosamente a seringa do adaptador, segurando a seringa pelo corpo e não pelo êmbolo.
8. Confirme que a dose na seringa está correta.
9. Assegure-se de que o doente está sentado ou em pé antes de administrar o medicamento.
10. Coloque suavemente a extremidade da seringa na boca do doente e direcione-a para o interior da bochecha.
11. Pressione lenta e suavemente o êmbolo para esguichar com cuidado o medicamento no interior da bochecha. NÃO pressione o êmbolo demasiado vigorosamente nem esguiche o medicamento para o fundo da boca ou para a garganta, pois isso pode causar asfixia. O êmbolo deve ser pressionado suavemente até à posição assente no corpo da seringa após fazer o clique.
12. Retire a seringa da boca do doente.
13. Peça ao doente para engolir o medicamento e depois para beber alguma água, certificando-se de que não ficam resíduos do medicamento na boca.
14. Coloque de novo a tampa no frasco, deixando ficar o adaptador colocado. Assegure-se de que a tampa fica bem fechada.
15. Lave a seringa imediatamente após o uso com água limpa morna com sabão e enxague bem. A seringa deve ser colocada debaixo de água e o êmbolo puxado e pressionado várias vezes até que todos os vestígios do medicamento sejam removidos do interior da seringa, incluindo a extremidade. Seguidamente, o êmbolo e o corpo devem ser separados e lavados exaustivamente na água morna com sabão. Devem depois ser bem enxaguados com água FRIA e o excesso de água sacudido antes de secar com um toalhete de papel limpo. O êmbolo e o corpo devem ser armazenados num recipiente seco e limpo com o medicamento e remontados antes da próxima utilização. Todas as partes da seringa devem estar completamente secas antes de usar a seringa para a dose seguinte.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para produtos citotóxicos.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Therakind Ltd  
314 Regents Park Road  
London  
N3 2JX  
United Kingdom

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1172/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29 de março de 2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu>).

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Quay Pharmaceuticals Limited  
Quay House, 28 Parkway  
Deeside Industrial Park, Flintshire, CH5 2NS  
United Kingdom

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da introdução no mercado de Jylamvo em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá acordar os conteúdos e o formato do material educacional com as autoridades nacionais competentes, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O titular da AIM deverá assegurar que, em cada Estado-Membro em que Jylamvo seja introduzido no mercado, todos os profissionais de saúde que se preveja possam vir a prescrever ou dispensar o Jylamvo tenham acesso ao seguinte pacote educacional:

- Resumo das Características do Medicamento
- Folheto informativo destinado ao doente

- Guia para os profissionais de saúde

O **Guia para os profissionais de saúde** deverá incluir os seguintes elementos-chave:

- Observações acerca da importância da comunicação de RAM.
- Uma declaração sobre a responsabilidade do médico prescritor de determinar quais os doentes em que Jylamvo pode ser autoadministrada ou administrada em casa. Com cada prescrição, os profissionais de saúde devem explicar ao doente ou ao prestador de cuidados como se deve medir a dose prescrita.
- Uma descrição detalhada relativa à dosagem da solução e aos volumes das doses, para ajudar a clarificar a dose apropriada da solução oral.
- Informações acerca do tratamento com Jylamvo, a sua administração e posologia. Os médicos devem sempre prescrever a dose em mg, com equivalência em ml, com base na idade correta do doente.
- O potencial de sobredosagem fatal devido a erros de medicação (EM)
- As causas dos EM, a sua gravidade e resultados.
- Um lembrete para alertar os doentes sobre a administração diária inadvertida, em vez de semanal, por exemplo em indicações não malignas
- A recomendação de que os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de sobredosagem (esta afeta predominantemente os sistemas hematopoético e gastrointestinal)
- A gestão da sobredosagem (incluindo a utilização de folinato de cálcio e a interrupção da administração).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jylamvo 2 mg/ml solução oral  
metotrexato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de solução contém 2 mg de metotrexato.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém para-hidroxibenzoato de etilo (E214) e para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219).

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral

Frasco de 60 ml  
Adaptador de frasco  
Seringa doseadora de 10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Tomar conforme prescrito pelo seu médico utilizando a seringa doseadora disponibilizada.

Agitar antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Na artrite e psoríase, este medicamento é tomado uma vez por semana.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com precaução

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Eliminar 3 meses após a primeira abertura.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Therakind Limited  
314 Regents Park Road  
London  
N3 2JX  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1172/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jylamvo 2 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jylamvo 2 mg/ml solução oral  
metotrexato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de solução contém 2 mg de metotrexato.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém para-hidroxibenzoato de etilo (E214) e para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219).

Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral.

60 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Tomar conforme prescrito pelo seu médico utilizando a seringa doseadora disponibilizada.

Agitar antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Na artrite e psoríase, este medicamento é tomado uma vez por semana.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com precaução

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Eliminar 3 meses após a primeira abertura.

Data de abertura:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Therakind Limited  
314 Regents Park Road  
London  
N3 2JX  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1172/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Jylamvo 2 mg/ml solução oral** metotrexato

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Jylamvo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jylamvo
3. Como tomar Jylamvo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Jylamvo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Jylamvo e para que é utilizado**

Jylamvo é um medicamento que:

- suprime o crescimento de certas células no organismo que se multiplicam rapidamente (um medicamento contra o cancro);
- reduz as reações indesejadas dos mecanismos de defesa do próprio corpo (um agente imunossupressor);
- tem um efeito anti-inflamatório.

Jylamvo é utilizado em doentes com:

- as seguintes doenças reumáticas e cutâneas:
  - artrite reumatoide (AR) ativa em adultos,
  - formas poliartríticas (quando cinco ou mais articulações são afetadas) de artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa grave em adolescentes e crianças com 3 ou mais anos de idade, quando a resposta aos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) tiver sido inadequada,
  - psoríase grave incapacitante e resistente ao tratamento, que não responde suficientemente a outras formas de tratamento, tais como fototerapia, terapia com psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA) e retinoides, bem como na psoríase grave que também afeta as articulações (artrite psoriática) em adultos;
- leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos, adolescentes e crianças com 3 ou mais anos de idade.

Se não se sentir melhor ou se piorar, tem de consultar um médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Jylamvo**

##### **Não tome Jylamvo:**

- se tem alergia ao metotrexato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem um problema (insuficiência) grave dos rins (ou se o seu médico classifica a insuficiência

- como grave);
- se tem um problema (insuficiência) do fígado;
- se tem uma doença do sangue, como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa;
- se consome álcool em excesso;
- se tem um sistema imunitário enfraquecido;
- se sofre de uma infeção grave, como tuberculose ou VIH;
- se tem úlceras no estômago ou nos intestinos;
- se tem uma inflamação da membrana mucosa da boca ou úlceras na boca;
- se está grávida ou a amamentar (ver secção «Gravidez, amamentação e fertilidade»);
- se recebeu uma vacina viva recentemente ou está prestes a receber uma.

### Advertências e precauções

#### **Advertência importante relativamente à dose de Jylamvo (metotrexato):**

**Esta solução oral contém 2 mg de metotrexato em 1 ml de solução e a escala da seringa doseadora está em ml e não em mg.**

Tome Jylamvo **apenas uma vez por** semana para o tratamento de doenças reumáticas ou da pele (AR, AIJ e psoríase ou artrite psoriática).

Tomar demasiado Jylamvo (metotrexato) pode ser fatal.

Leia muito atentamente a secção 3 deste folheto.

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Jylamvo:

- se tiver diabetes mellitus tratada com insulina;
- se sofrer de infeções crónicas inativas (por ex., tuberculose, hepatite B ou C, zona [herpes zóster], pois podem ser ativadas;
- se alguma vez tiver tido uma doença do fígado ou dos rins;
- se tiver problemas com o funcionamento dos seus pulmões;
- se tiver um grande excesso de peso;
- se tiver uma acumulação anormal de líquidos no abdómen (ascite) ou à volta dos pulmões (derrames pleurais);
- se estiver desidratado ou sofrer de doenças que resultem em desidratação (vómitos, diarreia, obstipação, inflamação da membrana mucosa da boca).

Se tiver tido problemas de pele após radioterapia (dermatite induzida pela radiação) ou queimaduras solares, essas reações podem voltar a ocorrer após o tratamento com metotrexato (reação de memória).

Podem ocorrer gânglios linfáticos aumentados (linfoma) em doentes que estejam a receber doses reduzidas de metotrexato e, se for esse o caso, o tratamento deve ser interrompido.

Foi notificada hemorragia aguda dos pulmões em doentes com doença reumatológica subjacente em tratamento com o metotrexato. Caso apresente sintomas de cuspir ou tossir sangue deve contactar imediatamente o seu médico.

A diarreia é um possível efeito secundário de Jylamvo e requer uma interrupção da terapia. Se sofrer de diarreia, fale com o seu médico.

Foram notificadas certas doenças cerebrais (encefalopatia/leucoencefalopatia) em doentes com cancro que estavam a receber metotrexato. Não se podem excluir tais efeitos secundários quando o metotrexato é utilizado para tratar outras doenças.

As alterações da pele devidas à psoríase podem agravar-se durante o tratamento com metotrexato, caso seja exposto a luz UV.

O metotrexato afeta temporariamente a produção de espermatozoides e de óvulos. O metotrexato pode causar abortos espontâneos e malformações de nascença. Você e o(a) seu(sua) parceiro(a) devem evitar ter um bebê enquanto estiver a efetuar tratamento com metotrexato e durante pelo menos 6 meses após o terminar. Ver também a secção «Gravidez, amamentação e fertilidade».

#### Precauções e exames recomendados para a fase de acompanhamento

Podem ocorrer efeitos secundários graves mesmo quando o metotrexato é utilizado em doses reduzidas. O seu médico deve mandar fazer exames e análises laboratoriais para detetar esses efeitos o mais cedo possível.

#### Antes do início do tratamento

O seu médico deve pedir análises ao sangue antes do início do tratamento para verificar o funcionamento dos seus rins e fígado. Possivelmente, irá também fazer uma radiografia ao seu tórax. Podem eventualmente ser efetuadas outras análises antes e depois do tratamento. Não falte às consultas para colheita de sangue para análise.

Se os resultados de alguma destas análises forem anormais, o tratamento só será retomado quando todos os valores voltarem a ser normais.

#### **Crianças, adolescentes e idosos**

As crianças, os adolescentes e os idosos tratados com metotrexato devem ser alvo de uma monitorização clínica especialmente cuidadosa para detetar rapidamente efeitos secundários importantes.

Este medicamento não é recomendado para crianças com menos de 3 anos de idade devido à experiência insuficiente neste grupo etário.

#### **Outros medicamentos e Jylamvo**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas ou naturais.

Não se esqueça de informar o seu médico sobre o tratamento com Jylamvo, caso lhe seja receitado outro medicamento durante o tratamento.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a utilizar os seguintes medicamentos:

- outros medicamentos para a artrite reumatoide ou a psoríase, tais como leflunomida, azatioprina (também utilizadas para prevenir a rejeição após um transplante de órgãos), sulfassalazina (também utilizada para a colite ulcerosa);
- ciclosporina (devido às suas propriedades imunossupressoras)
- anti-inflamatórios não esteroides ou salicilatos (medicamentos contra a dor e/ou a inflamação, tais como o ácido acetilsalicílico, o diclofenac e o ibuprofeno ou o pirazol);
- vacinas vivas;
- diuréticos, que reduzem a retenção de fluidos
- medicamentos que reduzem os níveis de açúcar no sangue, como a metformina
- retinoides (para o tratamento da psoríase e de outras doenças da pele);
- medicamentos antiepiléticos (prevenção de convulsões);
- barbitúricos (medicamentos para dormir);
- calmantes;
- contraceptivos orais;
- probenecida (para a gota);
- antibióticos;
- pirimetamina (para a prevenção e o tratamento da malária);
- preparados vitamínicos contendo ácido fólico;
- inibidores da bomba de protões (para o tratamento da azia, úlceras e outras queixas no estômago);
- teofilina (para problemas respiratórios);

- mercaptopurina (para o tratamento de certos tipos de leucemia)
- tratamentos para o cancro (como a doxorrubicina e a procarbazina durante a terapia com doses elevadas de metotrexato)

### **Jylamvo com alimentos, bebidas e álcool**

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos. Quando tiver tomado a sua dose, beba alguma água e engula para garantir que toma a dose completa e que não ficou nenhum resíduo de metotrexato na sua boca. Não deve ingerir álcool durante o tratamento com Jylamvo e deve evitar beber quantidades excessivas de café, bebidas cafeinadas e chá preto. Assegure-se de que ingere muitos líquidos durante o tratamento com Jylamvo, pois a desidratação (diminuição da água no organismo) pode aumentar os efeitos secundários do metotrexato.

### **Gravidez**

Não utilize Jylamvo durante a gravidez exceto se o seu médico o tiver prescrito para tratamento oncológico. O metotrexato pode causar malformações de nascença, prejudicar o feto ou provocar abortos. Está associado a malformações a nível do crânio, face, coração e vasos sanguíneos, cérebro e membros. Por isso, é muito importante que o metotrexato não seja administrado a grávidas ou a mulheres que estejam a planear engravidar, a não ser para tratamento oncológico.

Para indicações não oncológicas, em mulheres em idade fértil deve ser excluída a possibilidade de uma gravidez, por ex. através de testes de gravidez, antes do início do tratamento.

Não utilize Jylamvo se está a tentar engravidar. Deve evitar engravidar durante o tratamento com metotrexato e durante pelo menos 6 meses após o final do tratamento. Portanto, deve garantir que efetua uma contraceção eficaz durante todo este período (ver também a secção «Advertências e precauções»).

Se engravidar durante o tratamento, ou suspeitar que pode estar grávida, fale com o seu médico o mais rapidamente possível. Se engravidar realmente durante o tratamento, deve receber aconselhamento médico sobre o risco de efeitos nefastos para a criança durante o tratamento.

Se pretender engravidar, deve falar com o seu médico, que poderá encaminhá-la para um especialista de modo a receber aconselhamento antes do início planeado do tratamento.

### **Amamentação**

Não amamente durante o tratamento, pois o metotrexato passa para o leite materno. Se o seu médico considerar que é essencial continuar o tratamento com metotrexato, terá de deixar de amamentar.

### **Fertilidade masculina**

Os dados disponíveis não indicam um risco acrescido de malformações ou aborto espontâneo, se o pai tomar metotrexato em doses inferiores a 30 mg (15 ml) por semana. Contudo, um risco não pode ser totalmente excluído e não existem dados sobre doses de metotrexato mais elevadas. O metotrexato pode ter um efeito genotóxico. Isto significa que o medicamento pode causar mutações genéticas. O metotrexato pode afetar a produção de esperma, estando associado à possibilidade de malformações de nascença.

Deve evitar conceber um bebé ou doar esperma durante o tratamento com metotrexato e durante pelo menos 6 meses após o final do tratamento. Dado que o metotrexato em doses mais elevadas, usado frequentemente no tratamento do cancro, pode causar infertilidade e mutações genéticas, pode ser aconselhável para os doentes do sexo masculino tratados com metotrexato em doses superiores a 30 mg (15 ml) por semana considerarem a preservação do esperma antes do início do tratamento (ver também a secção «Advertências e precauções»).

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**



Atenção: este medicamento pode afetar a sua capacidade de reagir e a sua capacidade de

conduzir.

Podem ocorrer efeitos secundários que afetam o sistema nervoso central, tais como cansaço ou tonturas, durante o tratamento com Jylamvo. Nalguns casos, a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas pode ser afetada. Se sentir cansaço ou tonturas, não deve conduzir veículos nem utilizar máquinas.

### **Jylamvo contém para-hidroxibenzoato de etilo e para-hidroxibenzoato de metilo sódico**

O para-hidroxibenzoato de etilo (E214) e o para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219) podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

## **3. Como tomar Jylamvo**

Jylamvo só deve ser receitado por médicos familiarizados com as propriedades do medicamento e com o seu modo de ação.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tomar Jylamvo incorretamente pode resultar em efeitos secundários graves e inclusive em morte.

A duração do tratamento é determinada pelo médico responsável pelo tratamento. O tratamento da artrite reumatoide, da artrite idiopática juvenil grave, da psoríase grave e da artrite psoriática grave com Jylamvo é um tratamento de longo prazo.

### **Dose recomendada**

O seu médico decidirá que dose do Jylamvo deve tomar de acordo com a doença para a qual está a ser tratado, a respetiva gravidade e o seu estado geral de saúde. Tome exatamente a dose receitada e siga exatamente as instruções do seu médico relativas a quando tomar o medicamento.

### **Dose em doenças reumáticas e da pele (AR, AIJ e psoríase ou artrite psoriática)**

Tome Jylamvo **apenas uma vez por semana**. Decida, em conjunto com o seu médico, qual o dia da semana mais adequado para tomar o medicamento.

Posologia para artrite reumatoide em adultos:

A dose inicial habitual é 7,5 mg (3,75 ml), uma vez por semana.

Posologia para psoríase e artrite psoriática:

A dose inicial habitual é 7,5 mg (3,75 ml), uma vez por semana.

O médico poderá aumentar a dose se a dose utilizada não for eficaz mas for bem tolerada.

O seu médico poderá ajustar a dose dependendo da sua resposta ao tratamento e dos efeitos secundários.

### **Dose na leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

O seu médico irá informá-lo da dose que deve tomar para a sua doença e quando a deve tomar. Tome exatamente essa dose.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

O médico irá calcular a dose requerida a partir da área de superfície corporal da criança ( $m^2$ ), sendo a dose expressa como  $mg/m^2$ .

### **Idosos**

Devido ao funcionamento reduzido do fígado e dos rins e às menores reservas de folato nos doentes idosos, deve ser escolhida uma dosagem relativamente baixa para os mesmos.

### **Como tomar o medicamento**

A sua embalagem de Jylamvo contém um frasco de medicamento com uma tampa, um adaptador de frasco e uma seringa doseadora branca. Utilize sempre a seringa fornecida para tomar o seu medicamento.

Se for um progenitor ou um prestador de cuidados que administra o medicamento, lave as mãos antes e depois de administrar uma dose. Limpe imediatamente quaisquer derrames. Para proteção, deve usar luvas descartáveis quando manusear Jylamvo.

As mulheres grávidas, que planeiem engravidar ou que estejam a amamentar não devem manusear o metotrexato.

Caso Jylamvo entre em contacto com a pele, os olhos ou o nariz, deve lavar a área afetada com água e sabão.

Jylamvo destina-se a uso oral e é disponibilizado pronto a usar.

**Tenha em atenção que esta solução oral contém 2 mg de metotrexato em 1 ml de solução e que a escala da seringa doseadora está em ml e não em mg.**

O metotrexato pode ser tomado com ou sem alimentos. Quando tiver tomado a sua dose, beba alguma água e engula para garantir que toma a dose completa e que não ficou nenhum resíduo de metotrexato na sua boca.

### **Quando usar o medicamento, siga as instruções seguintes:**

1. Coloque luvas descartáveis antes de manusear.
2. Agite o frasco.
3. Retire a tampa do frasco e aplique firmemente o adaptador no topo do frasco.
4. Introduza a extremidade da seringa doseadora no orifício do adaptador.
5. Vire o frasco para baixo.
6. Puxe o êmbolo da seringa LENTAMENTE para que o medicamento seja aspirado do frasco para a seringa, até que a parte MAIS LARGA do êmbolo branco da seringa esteja alinhado com a marca preta da seringa da dose necessária. NÃO meça até à extremidade estreita do êmbolo. Caso existam bolhas de ar na seringa, repita até que as bolhas sejam eliminadas.
7. Vire novamente o frasco para cima e retire cuidadosamente a seringa do adaptador, segurando a seringa pelo corpo e não pelo êmbolo.
8. Confirme que a dose na seringa está correta.
9. Assegure-se de que o doente está sentado ou em pé antes de administrar o medicamento.
10. Coloque suavemente a extremidade da seringa na boca do doente e direcione-a para o interior da bochecha.
11. Pressione lenta e suavemente o êmbolo para esguichar com cuidado o medicamento no interior da bochecha. NÃO pressione o êmbolo demasiado vigorosamente nem esguiche o medicamento para o fundo da boca ou para a garganta, pois isso pode causar asfixia. O êmbolo deve ser pressionado suavemente até à posição assente no corpo da seringa após fazer o clique.
12. Retire a seringa da boca do doente.
13. Peça ao doente para engolir o medicamento e depois para beber alguma água, certificando-se de que não ficam resíduos do medicamento na boca.
14. Coloque de novo a tampa no frasco, deixando ficar o adaptador colocado. Assegure-se de que a tampa fica bem fechada.
15. Lave a seringa imediatamente após o uso com água limpa morna com sabão e enxague bem. A seringa deve ser colocada debaixo de água e o êmbolo puxado e pressionado várias vezes até que todos os vestígios do medicamento sejam removidos do interior da seringa, incluindo a extremidade. Seguidamente, o êmbolo e o corpo devem ser separados e lavados exaustivamente na água morna com sabão. Devem depois ser bem enxaguados com água FRIA e o excesso de água sacudido antes de secar com um toalhete de papel limpo. O êmbolo e o corpo devem ser armazenados num recipiente seco e limpo com o medicamento e remontados antes da próxima

utilização. Todas as partes da seringa devem estar completamente secas antes de usar a seringa para a dose seguinte.

Repita as instruções anteriores para cada dose, conforme indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

### **Se tomar mais Jylamvo do que deveria**

Siga as recomendações de dose efetuadas pelo seu médico. Nunca altere a dose por sua iniciativa.

Se suspeitar que tomou (ou que outra pessoa tomou) demasiado Jylamvo, informe imediatamente o seu médico ou contacte as urgências do hospital mais próximo. O médico decidirá se é necessário algum tratamento.

Uma sobredosagem de metotrexato pode causar reações graves. Os sintomas de sobredosagem podem incluir hemorragia, uma sensação inusual de fraqueza, úlceras na boca, enjoos, vômitos, fezes negras ou com sangue, tossir sangue ou vomitar sangue com aspeto de borras de café e menor produção de urina. Ver também a secção 4 «Efeitos secundários possíveis».

Leve a embalagem do medicamento consigo quando for ao médico ou ao hospital. O antídoto no caso de sobredosagem é o folinato de cálcio.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Jylamvo**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar; continue a tomar a dose prescrita. Aconselhe-se com o seu médico.

### **Se parar de tomar Jylamvo**

Não interrompa nem pare o tratamento com Jylamvo antes de falar com o seu médico. Se suspeitar que está a sofrer um efeito secundário grave, contacte imediatamente o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Informe imediatamente o seu médico** se subitamente ficar com pieira, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, da face ou dos lábios, erupção cutânea ou comichão (especialmente se afetar todo o seu corpo).

Contacte imediatamente o seu médico se desenvolver algum dos efeitos secundários indicados em seguida:

- problemas respiratórios (que incluem uma sensação geral de mal-estar, tosse seca irritativa, falta de ar, dificuldade em respirar, dores no peito ou febre);
- cuspir ou tossir sangue\*;
- descamação grave da pele ou formação de bolhas na pele;
- sangramento pouco habitual (incluindo vomitar sangue, formação de nódos negros ou sangramentos do nariz;
- náuseas, vômitos, desconforto abdominal ou diarreia grave;
- úlceras na boca;
- fezes escuras ou tipo alcatrão;
- sangue na urina ou nas fezes;
- pequenas manchas vermelhas na pele;
- febre, garganta irritada, sintomas gripais;
- coloração amarela da pele (icterícia) ou urina escura;

- dor ou dificuldades em urinar;
  - sede e/ou urinar com frequência;
  - convulsões;
  - perda de consciência;
  - visão embaçada ou diminuída;
  - fadiga intensa.
- \*notificado para o metotrexato utilizado em doentes com doença reumatológica subjacente

Foram também relatados os seguintes efeitos secundários:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- falta de apetite, enjoos (náuseas), vômitos, dor abdominal, indigestão, inflamação e úlceras na boca e na garganta;
- análise ao sangue que revela um aumento das enzimas do fígado.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- infeções;
- formação reduzida de células sanguíneas com uma diminuição dos glóbulos brancos e/ou vermelhos e/ou das plaquetas (leucocitopenia, anemia, trombocitopenia);
- dores de cabeça, cansaço, vertigens;
- inflamação dos pulmões (pneumonia) com tosse seca, falta de ar e febre;
- diarreia;
- erupção cutânea, vermelhidão da pele e comichão.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- linfoma (caroço no pescoço, na virilha ou debaixo dos braços com dor nas costas, perda de peso ou suores noturnos associados);
- reações alérgicas graves;
- diabetes;
- depressão;
- tonturas, confusão, convulsões;
- danos nos pulmões;
- úlceras e sangramento no trato digestivo;
- doenças do fígado, nível reduzido de proteínas no sangue;
- urticária, reação da pele à luz intensa, descoloração castanha da pele, queda de cabelo, aumento do número de nódulos reumáticos, zona, psoríase dolorosa, cicatrização lenta;
- dor nos músculos ou nas articulações, osteoporose (redução da resistência dos ossos);
- doença dos rins, inflamação ou úlceras na bexiga (possivelmente também com sangue na urina), dor ao urinar;
- inflamação e úlceras na vagina.

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- uma doença do sangue caracterizada pelo surgimento de glóbulos vermelhos muito grandes (anemia megaloblástica);
- mudanças de humor;
- fraqueza nos movimentos, também apenas limitada ao lado esquerdo ou direito do corpo;
- perturbações graves da visão;
- inflamação da membrana em redor do coração, acumulação de líquido na membrana em redor do coração;
- tensão arterial baixa, coágulos sanguíneos;
- amigdalite, deixar de respirar, asma;
- inflamação do pâncreas, inflamação do trato digestivo, fezes com sangue, gengivas inflamadas, indigestão;
- hepatite (inflamação do fígado) aguda;
- descoloração das unhas, acne, manchas vermelhas ou roxas devido a sangramento a partir dos



- vasos sanguíneos;
- agravamento da psoríase durante o tratamento com terapia UV;
- lesões da pele que se assemelham a queimaduras solares ou a dermatite após a radioterapia;
- fraturas ósseas;
- insuficiência dos rins, redução ou ausência de produção de urina, níveis anormais de eletrólitos no sangue;
- formação deficiente de espermatozoides, perturbações menstruais.

**Muito raros** (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- infecções sistêmicas virais, fúngicas ou bacterianas;
- doença grave da medula óssea (anemia), gânglios inchados;
- perturbações linfoproliferativas (aumento excessivo de glóbulos brancos)
- insônia;
- dor, fraqueza muscular, alterações no paladar (sabor metálico), inflamação da membrana que reveste o cérebro resultando em paralisia ou vômitos, sensação de formigamento nos braços e nas pernas
- compromisso do movimento dos músculos utilizados para a fala, dificuldade em falar, compromisso da linguagem, sentir-se com sono ou cansaço, sentir-se confuso, ter sensações inusuais na cabeça, inchaço do cérebro, zumbidos nos ouvidos;
- olhos vermelhos, danos na retina do olho;
- acumulação de líquido nos pulmões, infecções pulmonares;
- vomitar sangue, complicações graves no trato digestivo;
- insuficiência do fígado;
- infecções nas unhas, descolamento da unha do leito ungueal, furúnculos, dilatação dos pequenos vasos sanguíneos, danos nos vasos sanguíneos da pele, inflamação alérgica dos vasos sanguíneos;
- proteína na urina;
- perda do desejo sexual, problemas de ereção, corrimento vaginal, infertilidade, aumento das mamas nos homens (ginecomastia);
- febre.

**Desconhecido** (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- alteração patológica da matéria branca do cérebro (leucoencefalopatia);
  - hemorragias;
  - hemorragia dos pulmões\*;
  - danos ósseos a nível da mandíbula (secundário ao aumento excessivo dos glóbulos brancos).
- \*notificado para o metotrexato utilizado em doentes com doença reumatológica subjacente.

O metotrexato pode reduzir o número de glóbulos brancos e, portanto, enfraquecer as suas defesas imunitárias.

Se notar algum sintoma de infeção, como febre ou um agravamento acentuado do seu estado geral de saúde, ou febre com sinais locais de uma infeção, como garganta irritada/inflamação da garganta ou da boca ou problemas em urinar, consulte imediatamente o seu médico. Será efetuada uma análise ao sangue para verificar se existe uma diminuição dos glóbulos brancos (agranulocitose). É importante informar o seu médico sobre todos os medicamentos que toma.

O metotrexato pode causar efeitos secundários graves (por vezes potencialmente fatais). Por conseguinte, o seu médico pedirá análises para verificar eventuais alterações no seu sangue (tais como um baixo número de glóbulos brancos, um baixo número de plaquetas no sangue, linfomas), nos seus rins ou no seu fígado.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste

medicamento.

## **5. Como conservar Jylamvo**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças, preferencialmente num armário trancado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco bem fechado para impedir a deterioração do medicamento e reduzir o risco de derrame acidental.

Após a primeira abertura, elimine qualquer medicamento não utilizado após 3 meses.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos – fale com o seu farmacêutico.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Jylamvo**

A substância ativa é o metotrexato. Um ml de solução contém 2 mg de metotrexato.

Os outros componentes são: macrogol 400, glicerol, aroma a laranja, sucralose, para-hidroxibenzoato de etilo (E214), para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), ácido cítrico, citrato trissódico, água purificada. Ver a secção 2 «Jylamvo contém para-hidroxibenzoato de etilo e para-hidroxibenzoato de metilo sódico».

### **Qual o aspeto de Jylamvo e conteúdo da embalagem**

Jylamvo é uma solução amarela e límpida. É apresentado num frasco de vidro castanho contendo 60 ml de solução e com uma tampa resistente a crianças. Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco e uma seringa doseadora branca.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Therakind Limited  
314 Regents Park Road  
London  
N3 2JX  
United Kingdom

### **Fabricante**

Quay Pharmaceuticals Limited  
Quay House  
28 Parkway  
Deeside Industrial Park  
Flintshire  
CH5 2NS  
United Kingdom

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para metotrexato, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

A terapêutica com metotrexato para indicações não oncológicas segue um regime posológico semanal. Uma inadvertida administração diária em vez de semanal pode ser potencialmente fatal. Por conseguinte, a informação do medicamento deve ser atualizada. A advertência sobre a administração apenas uma vez por semana deve ser mais proeminente na informação do medicamento (RCM, FI e Rotulagem).

Recentes artigos científicos sobre a investigação do tratamento com doses baixas de metotrexato sobre a fertilidade masculina e resultado final da gravidez, após a exposição paterna, não conseguiram demonstrar um risco excessivo nas malformações e aborto espontâneo. O RCM está atualizado para refletir melhor o atual conhecimento científico.

Um recente grande estudo prospetivo investigou o risco cumulativo de aborto espontâneo e grandes deficiências de nascença após exposição a um tratamento com doses baixas de metotrexato (<30 mg/semana). O RCM está atualizado para refletir a informação atual sobre os riscos na gravidez, a prevenção da gravidez, as recomendações à doente, o tipo de malformações observadas e o aconselhamento médico em caso de gravidez.

A atual afirmação que *“um estudo recente não conseguiu determinar que a terapêutica com metotrexato aumenta a incidência de linfomas”* deve ser eliminada, uma vez que tal afirmação pode dar a impressão que o metotrexato não está associado a doenças linfoproliferativas/linfomas.

Alguns artigos científicos recentes notificaram sobre a osteonecrose dos maxilares (ONM) relacionada com o metotrexato ou doenças linfoproliferativas em doentes com ONM e apresentaram evidências sólidas de um efeito causal do metotrexato para esta RAM (reação adversa medicamentosa). O RCM dos medicamentos contendo metotrexato, indicados para a artrite reumatoide, está atualizado para refletir esta informação.

O metotrexato e o óxido nítrico comprometem o metabolismo dos folatos. Dada a plausibilidade biológica desta interação, o RCM dos medicamentos contendo metotrexato está atualizado para a refletir e indicar que o uso concomitante deve ser evitado.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a metotrexato, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) metotrexato se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.