

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 na utilização de metotrexato e um conhecimento absoluto dos riscos da terapêutica com metotrexato.

Posologia

Doenças reumatológicas e dermatológicas

Advertência importante relativamente à posologia de Jylamvo (metotrexato)

No tratamento de doenças reumatológicas ou dermatológicas, Jylamvo (metotrexato) **só pode ser utilizado uma vez por semana**. Os erros posológicos com a utilização de Jylamvo (metotrexato) podem resultar em reações adversas graves, incluindo morte. Leia esta secção do Resumo das Características do Medicamento com muito cuidado.

O médico prescritor deve assegurar-se de que os doentes ou os seus cuidadores serão capazes de cumprir com o regime semanal.

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 poliartísticas 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)/m² de área de superfície corporal (ASC)/semana. Nos casos refratários à terapia, a posologia semanal pode ser aumentada para 20 mg (10 ml)/m² 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.

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)/m² 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.

Depuração da creatinina (ml/min.)	% de dose a administrar
>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 contra-indicado (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 prescriptor deve especificar o dia da toma na receita médica.

O médico prescriptor 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

O tratamento não deve ser iniciado ou deve ser interrompido caso se detetem anomalias persistentes ou significativas nas análises da função hepática, ou deteções não invasivas de fibrose hepática ou biópsia hepática.

Foram notificados aumentos temporários nas transaminases para duas ou três vezes o limite superior ao normal com uma frequência de 13-20% dos doentes. A elevação persistente das enzimas hepáticas e/ou a diminuição da albumina sérica podem indicar hepatotoxicidade grave. No caso de um aumento persistente das enzimas hepáticas, deve-se considerar a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Alterações histológicas, fibrose e, mais raramente, cirrose hepática podem não ser precedidas por resultados de análises anormais da função hepática. Existem casos de cirrose em que as transaminases são normais. Por esta razão, devem ser tidos em consideração métodos de diagnóstico não invasivos para monitorização da condição hepática, para além dos testes da função hepática. A biópsia hepática deve ser considerada individualmente, levando em consideração as comorbidades do doente, o histórico médico e os riscos relacionados com a biópsia. Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem anterior consumo excessivo de álcool, elevação persistente das enzimas hepáticas, história de doença hepática, história familiar de doenças hepáticas hereditárias, diabetes mellitus, obesidade e contato prévio com drogas ou produtos químicos hepatotóxicos e tratamento prolongado com metotrexato.

Não devem ser administrados medicamentos hepatotóxicos adicionais durante o tratamento com metotrexato, a não ser que seja claramente necessário. O consumo de álcool deve ser evitado (ver secções 4.3 e 4.5). Deve ser realizada uma monitorização mais atenta das enzimas hepáticas em doentes a tomar concomitantemente outros medicamentos hepatotóxicos.

Deve ter-se uma maior precaução com doentes com diabetes mellitus insulino dependente, pois durante a terapia com metotrexato, desenvolveu-se cirrose hepática em casos isolados sem ter havido qualquer elevação das transaminases.

- 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 hematemesa, 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 fólico. 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.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes a receber metotrexato, principalmente em associação com outros medicamentos imunossupressores. A LMP pode ser fatal e deve ser tida em consideração no diagnóstico diferencial em doentes imunodeprimidos que apresentem aparecimento ou agravamento de sintomas neurológicos.

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 e estomatite e, em caso de

administração intratecal, aumento da neurotoxicidade grave e imprevisível. Embora este efeito possa ser reduzido com a administração de folinato de cálcio, o uso concomitante de óxido nítrico e metotrexato 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 procarbazina 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 conceção.

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 planejar 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 ¹	-	-	-
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 ² , 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, parestesia	Edema cerebral, meningite asséptica aguda com meningismo (paralisia, vômitos), letargia, disfunção cognitiva subtil temporária, psicoses, afasia, dor, astenia muscular, parestesia/hipoestesia, alterações do paladar (sabor metálico), irritação, disartria, sensações cranianas inusuais, zumbidos	Encefalopatia/leucoencefalopatia
Afeções oculares	-	-	-	Perturbações visuais graves	Retinopatia, conjuntivite	-

Cardiopatias	-	-	-	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 crónica, derrame pleural	Hemorragia pulmonar alveolar ³
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 crónica	Hepatite e insuficiência hepática ⁴
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	Exfoliação da pele/dermatite exfoliativa

			nódulos reumáticos, erosões dolorosas da placa psoriática, fotossensibilidade, 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	Edema

¹ Pode ser reversível - ver secção 4.4.

² 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.

³ Notificada para o metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas.

⁴ 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 acidental, 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 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 biliar. 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 trissódico
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto

18 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 (Europe) Limited
Paramount Court,
Corrig Road,
Sandyford Business Park,
Dublin 18,
D18 R9C7
Irlanda

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

Data da última renovação: 22 de novembro de 2021

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

Waddell Europe Limited
IDA Dundalk Science and Technology Park,
Mullagharlin, Dundalk, Co. Louth
A91 DETO,
Irlanda

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
- Cartão do doente

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.
- Informações sobre a importância de preencher as prescrições com instruções claras sobre a administração semanal, definindo o dia da toma e não utilizando abreviaturas; além disso, a dose deve ser sempre prescrita em mg com a equivalência em ml, com base na idade correta do doente.
- A necessidade de informar o doente e familiares/cuidadores sobre a administração semanal.
- O farmacêutico deve aconselhar o doente sobre a administração diária inadvertida em vez da correta administração semanal.
- O potencial de sobredosagem fatal devido a erros de medicação (EM), incluindo uma utilização diária em vez de semanal.
- As causas dos EM, a sua gravidade e resultados.
- 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).

O cartão do doente deverá incluir os seguintes elementos-chave:

- Um lembrete para os doentes, que utilizam o metotrexato para uma indicação que necessite de um regime posológico semanal, tomarem o medicamento apenas uma vez por semana e anotarem o dia da semana para a toma no cartão
- Informar sobre efeitos adversos graves que podem ser fatais e sobre os sintomas de sobredosagem, assim como as medidas a serem tomadas caso surjam sintomas, de modo a que o doente procure cuidados médicos a tempo
- A recomendação para mostrar sempre o cartão e alertar novos profissionais de saúde sobre a administração semanal do metotrexato ao doente (por exemplo, em caso de internamento hospitalar, alteração do profissional de saúde, etc.)

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O titular da AIM deve implementar os questionários de seguimento direcionados acordados para todos os erros de medicação que resultem em sobredosagem.	A partir da data de notificação da decisão da Comissão*

*Referral EMEA/H/A-31/1463