

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jylamvo 2 mg/ml soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 2 mg di metotrexato.

### Eccipienti con effetti noti

Un ml di soluzione contiene 2 mg di metilidrossibenzoato (come sale sodico) e 0,2 mg di etilidrossibenzoato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione limpida di colore giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Jylamvo è destinato all'uso per le seguenti indicazioni:

#### Nelle malattie reumatologiche e dermatologiche

- Artrite reumatoide in fase attiva in pazienti adulti.
- Forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile (AIG) severa in fase attiva in adolescenti e bambini a partire dai 3 anni di età in caso di risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Psoriasi severa, refrattaria al trattamento, invalidante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di trattamento come fototerapia, terapia con psoraleni e radiazione ultravioletta A (PUVA) e retinoidi e artrite psoriasica severa in pazienti adulti.

#### In oncologia

- Terapia di mantenimento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 3 anni di età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il metotrexato deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nell'uso di metotrexato e che conoscono bene i rischi della terapia con tale farmaco.

#### Posologia

##### Malattie reumatologiche e dermatologiche

#### **Avvertenze importanti sul dosaggio di Jylamvo (metotrexato)**

Nel trattamento di malattie reumatologiche o dermatologiche, Jylamvo (metotrexato) deve essere assunto **soltanto una volta alla settimana**. Errori di dosaggio nell'utilizzo di Jylamvo (metotrexato) possono causare gravi reazioni avverse, tra cui il decesso. Leggere molto attentamente questa sezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che i pazienti o i loro assistenti siano in grado di aderire al regime di assunzione una volta alla settimana.

Il medico prescrittore deve specificare il giorno di assunzione sulla prescrizione.

La dose e la durata del trattamento sono stabilite singolarmente in base al quadro clinico del paziente e alla tollerabilità del metotrexato. Il trattamento dell'artrite reumatoide attiva, dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) severa, della psoriasi severa e dell'artrite psoriasica severa è un trattamento a lungo termine.

La dose settimanale non deve essere superiore a 25 mg (12,5 ml). Dosi superiori a 20 mg (10 ml) a settimana possono essere associate a un significativo aumento della tossicità in particolare a una soppressione midollare.

In aggiunta all'assunzione del medicinale, è indicata un'integrazione concomitante di 5 mg di acido folico due volte alla settimana (tranne il giorno della somministrazione).

#### *Dosaggio nei pazienti adulti con artrite reumatoide*

La dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg (3,75 ml) di metotrexato una volta alla settimana. In base all'attività individuale della malattia e alla tollerabilità del paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradualmente di 2,5 mg (1,25 ml) alla settimana.

La risposta al trattamento è attesa dopo circa 4-8 settimane.

Dopo aver ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose di mantenimento efficace più bassa possibile.

I sintomi possono ripresentarsi dopo l'interruzione del trattamento.

#### *Dosaggio nei bambini e negli adolescenti con forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile*

I pazienti con AIG devono sempre essere inviati ad un centro reumatologico specializzato nel trattamento di bambini/adolescenti.

La dose raccomandata è di 10-15 mg (5-7,5 ml)/m<sup>2</sup> per area di superficie corporea (BSA)/settimana. Nei casi refrattari alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg (10 ml)/m<sup>2</sup> BSA/settimana. Tuttavia, è necessario aumentare la frequenza del monitoraggio nel caso in cui venga aumentata la dose.

#### *Dosaggio negli adulti con forme severe di psoriasi e nei pazienti adulti con artrite psoriasica*

Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) una settimana prima dell'inizio della terapia per evidenziare eventuali reazioni avverse precoci. Se, dopo una settimana, le analisi di laboratorio sono normali, è possibile iniziare il trattamento. La dose iniziale di metotrexato raccomandata è di 7,5 mg (3,75 ml) una volta alla settimana. La dose deve essere aumentata gradualmente ma non deve, in generale, superare la dose settimanale di 25 mg di metotrexato. La dose normale è di 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) da assumere una volta alla settimana. Le dosi superiori a 20 mg (10 ml) alla settimana possono essere associate a un aumento significativo della tossicità, in particolare alla soppressione midollare.

La risposta al trattamento è generalmente attesa dopo circa 4-8 settimane. Dopo aver ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose di mantenimento efficace più bassa possibile.

## Oncologia

### *Dosaggio nella leucemia linfoblastica acuta*

Il metotrexato a basso dosaggio è utilizzato nel trattamento di mantenimento della LLA in bambini di età superiore ai 3 anni, adolescenti e adulti nell'ambito di protocolli complessi in combinazione con altri medicinali citostatici. Il trattamento deve seguire i protocolli terapeutici attuali.

Le dosi singole generalmente accettate rientrano nell'intervallo di 20-40 mg (10-20 ml)/m<sup>2</sup> per area di superficie corporea.

Se il metotrexato viene somministrato in associazione ai cicli di chemioterapia, il dosaggio deve tenere conto delle eventuali sovrapposizioni di tossicità dei componenti dell'altro medicinale.

Dosaggi più elevati devono essere somministrati per via parenterale.

### *Popolazione pediatrica*

Il metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti pediatrici. Il trattamento deve seguire i protocolli terapeutici attualmente pubblicati per i bambini (vedere paragrafo 4.4).

Le dosi sono generalmente basate sull'area di superficie corporea del paziente e la terapia di mantenimento rappresenta un trattamento a lungo termine.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Il metotrexato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

La dose deve essere aggiustata come segue per i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite giovanile, psoriasi e artrite psoriasica. Per l'indicazione oncologica dovrebbero applicarsi anche le raccomandazioni incluse nei protocolli pubblicati.

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>% di dose da somministrare</b>
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo non deve essere somministrato.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con significativa malattia epatica in corso o pregressa, in particolare se causata da abuso di alcol, il metotrexato non deve essere somministrato o somministrato con la massima precauzione. In caso di livelli della bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), il metotrexato è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso nei bambini di età inferiore a 3 anni non è raccomandato, perché non sono disponibili dati sufficienti sull'efficacia e sulla sicurezza in questo gruppo di pazienti.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani (65 anni e oltre) deve essere presa in considerazione una riduzione della dose a causa di una ridotta funzionalità epatica e renale e di una bassa disponibilità di riserve di acido folico con l'avanzare dell'età. Inoltre, è consigliato un attento monitoraggio dei pazienti per eventuali segni precoci di tossicità (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 4.8 e 5.2).

*Pazienti con accumulo patologico di fluidi (effusione pleurica, ascite)*

Poiché l'emivita del metotrexato può arrivare a essere 4 volte più lunga nei pazienti con accumulo patologico dei fluidi, può essere necessario ridurre la dose e in alcuni casi perfino interrompere la somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'entità di riduzione della dose dovrebbe essere decisa caso per caso.

#### Modo di somministrazione

Jylamvo è destinato unicamente all'uso orale.

Il medicinale può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

La soluzione viene fornita pronta per l'uso e deve essere inghiottita con acqua per rimuovere eventuali residui di metotrexato dalla cavità orale.

È fornita una siringa dosatrice per la somministrazione per via orale di 10 ml per una misurazione accurata della dose prescritta (vedere il foglio illustrativo).

Se la via orale non è efficace, è indicato il passaggio a una forma di dosaggio per via parenterale. È possibile somministrare il metotrexato per via intramuscolare o sottocutanea e tale somministrazione è consigliata per i pazienti che presentano un assorbimento inadeguato della forma orale di metotrexato o che non tollerano bene la somministrazione per via orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione epatica (livelli di bilirubina > 5 mg/dl [85.5 µmol/l], (vedere paragrafo 4.2)
- Abuso di alcol
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere paragrafo 4.2)
- Disturbi ematici preesistenti quali ipoplasia midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- Immunodeficienza
- Gravi infezioni acute o croniche quali tubercolosi e HIV
- Stomatite, ulcerazioni del cavo orale e accertate ulcere gastrointestinali in fase attiva
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6)
- Contemporanea vaccinazione con vaccini vivi

Inoltre per indicazioni non oncologiche

- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

**La soluzione orale contiene 2 mg di metotrexato in ogni ml di soluzione; la scala della siringa dosatrice è in ml e non in mg; occorre fare attenzione che venga prescritto il volume di dosaggio corretto.** I pazienti affetti da malattie reumatologiche o dermatologiche devono essere informati in modo inequivocabile che il trattamento deve essere assunto solo una volta alla settimana e non tutti i giorni. Un uso non corretto del metotrexato può causare gravi reazioni avverse, anche fatali. Il personale medico e i pazienti devono ricevere istruzioni chiare.

Il medico prescrittore deve specificare il giorno di assunzione sulla prescrizione.

Il medico proscrittore deve assicurarsi che i pazienti comprendano che Jylamvo (metotrexato) deve essere preso soltanto una volta a settimana.

I pazienti devono essere informati dell'importanza di rispettare le assunzioni una volta alla settimana.

I pazienti devono essere adeguatamente monitorati durante il trattamento in modo che possano essere individuati e valutati in brevissimo tempo i segni di eventuali effetti tossici o di reazioni avverse.

Pertanto, il metotrexato deve essere somministrato solamente da o sotto la supervisione di medici con conoscenze ed esperienza adeguate nell'uso della terapia con antimetaboliti.

È indicato un monitoraggio particolarmente rigoroso dei pazienti in seguito a radioterapia (in particolare del bacino), compromissione funzionale del sistema ematopoietico (ad esempio, in seguito a radioterapia o chemioterapia), condizioni generali deteriorate, età avanzata, nonché nei bambini molto piccoli.

A causa della possibilità di reazioni tossiche gravi o potenzialmente fatali, il medico curante deve informare esaurientemente i pazienti dei rischi (inclusi segni e sintomi precoci di tossicità) connessi alla terapia e delle misure di sicurezza raccomandate. I pazienti devono essere informati della necessità di consultare immediatamente il medico se dovessero manifestarsi sintomi di un sovradosaggio e della necessità di un successivo monitoraggio dei sintomi di un sovradosaggio (incluse analisi di laboratorio periodiche).

Dosi superiori a 20 mg (10 ml) a settimana possono essere associate ad un significativo aumento della tossicità e in particolare a soppressione midollare.

I pazienti con funzionalità renale compromessa, a causa dell'escrezione ritardata di metotrexato, devono essere trattati con particolare cautela e solo con basse dosi di metotrexato (vedere paragrafo 4.2).

Il metotrexato non deve essere utilizzato, o essere utilizzato solo con grande cautela, nei pazienti con una malattia epatica significativa, soprattutto se è o era legata all'abuso di alcol.

#### Fertilità

È stato documentato che, nell'uomo, il metotrexato è causa di compromissione della fertilità, oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea sia durante la terapia che per un breve periodo dopo la sua interruzione, avendo un effetto sulla spermatogenesi ed oogenesi durante il periodo della sua somministrazione – effetti che sembrano reversibili all'interruzione della terapia.

#### Teratogenicità – Rischio riproduttivo

Metotrexato, nell'uomo, può inoltre avere effetti embriotossici e indurre aborti e malformazioni fetali. Pertanto, è necessario che con i pazienti in età fertile, di sesso femminile, siano discusse le possibili conseguenze sulla riproduzione, aborti spontanei e malformazioni congenite (vedere paragrafo 4.6). Alle indicazioni non oncologiche, l'assenza di gravidanza deve essere confermata prima dell'uso di Jylamvo. Se vengono trattate donne potenzialmente fertili, durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento, devono adottare un metodo contraccettivo efficace.

Per consigli sulla contraccezione vedere paragrafo 4.6.

#### Controlli e misure di sicurezza raccomandati

##### Prima dell'inizio o della ripresa del trattamento dopo un periodo di recupero

Esame emocromocitometrico completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina, albumina sierica, radiografia del torace e test della funzionalità renale. Se clinicamente indicato, devono essere escluse tubercolosi ed epatite B e C.

##### Durante il trattamento

Le seguenti analisi devono essere eseguite ogni settimana nelle prime due settimane, quindi ogni due settimane per un mese; successivamente, in base alla conta leucocitaria e alla stabilità del paziente, almeno una volta al mese nei sei mesi seguenti e almeno ogni tre mesi successivamente.

Se il medicinale viene somministrato ad una dose più alta, valutare la possibilità di intensificare la frequenza del monitoraggio. In particolare i pazienti anziani devono essere monitorati per la determinazione di segni precoci di tossicità a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2).

- Ispezione della bocca e della gola per identificare eventuali alterazioni mucosali.
- Emocromo completo con conta ematica differenziale e conta piastrinica. La depressione

ematopoietica indotta dal metotrexato può manifestarsi in modo improvviso e a dosaggi apparentemente sicuri. Qualsiasi grave diminuzione della conta leucocitaria o piastrinica indica di interrompere immediatamente il trattamento e di instaurare una terapia di supporto adeguata. I pazienti devono essere incoraggiati a riferire al loro medico tutti i segni e i sintomi che suggeriscono la presenza di un'infezione. I pazienti sottoposti a simultanea terapia ematotossica (ad es. con leflunomide) devono essere sottoposti a un attento monitoraggio della conta ematica e piastrinica.

- Test di funzionalità epatica

Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere interrotto in caso di anomalie persistenti o significative nei test della funzionalità epatica, in altre indagini non invasive di fibrosi epatica o in biopsie epatiche.

Nei pazienti sono stati segnalati aumenti temporanei delle transaminasi di due o tre volte il limite superiore della norma con una frequenza del 13-20%. L'aumento persistente degli enzimi epatici e/o la diminuzione dell'albumina sierica possono essere indicativi di epatotossicità grave. In caso di aumento persistente degli enzimi epatici, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

Modifiche istologiche, fibrosi e, più raramente, cirrosi epatica possono non essere precedute da esami anormali della funzionalità epatica. Esistono casi di cirrosi con transaminasi normali. Pertanto, oltre agli esami della funzionalità epatica, devono essere presi in considerazione metodi diagnostici non invasivi per monitorare la condizione del fegato. Deve essere presa in considerazione la biopsia epatica caso per caso, tenendo conto delle comorbidità del paziente, dell'anamnesi clinica e dei rischi correlati alla biopsia. I fattori di rischio per l'epatotossicità comprendono eccessiva assunzione di alcol in passato, elevazione persistente degli enzimi epatici, anamnesi di malattia epatica, anamnesi familiare di disturbi epatici ereditari, diabete mellito, obesità e precedente contatto con farmaci o agenti chimici epatotossici e trattamento prolungato con metotrexato.

Non devono essere somministrati altri farmaci epatotossici durante il trattamento con metotrexato, a meno che non sia chiaramente necessario. Il consumo di alcol deve essere evitato (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). Deve essere intrapreso un monitoraggio più attento degli enzimi epatici nei pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali epatotossici.

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente è necessaria una maggiore cautela, in quanto durante il trattamento con metotrexato si è sviluppata, in casi isolati, cirrosi epatica senza aumento delle transaminasi

- È necessario monitorare la funzionalità renale attraverso test della funzionalità renale e analisi delle urine. In caso di aumento dei livelli di creatinina sierica la dose deve essere ridotta. Se la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, il trattamento con metotrexato non deve essere somministrato (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Il trattamento con dosi moderatamente elevate ed elevate di metotrexato non deve essere iniziato con valori del pH urinario inferiori a 7,0. L'alcalinizzazione delle urine deve essere verificata con un monitoraggio ripetuto del pH (valore superiore o uguale a 6,8) almeno per le prime 24 ore successive all'inizio della somministrazione di metotrexato.

- Esame delle vie respiratorie - sottoporre i pazienti a monitoraggio per individuare eventuali sintomi di disfunzioni polmonari e, se necessario, sottoporli a test della funzionalità polmonare. I sintomi di disturbi polmonari (soprattutto tosse secca e non produttiva) o la pneumopatia non specifica che si può verificare durante il trattamento con metotrexato possono essere un sintomo

di danni potenzialmente pericolosi e richiedono l'interruzione del trattamento e un attento monitoraggio. Sebbene il quadro clinico sia variabile, i pazienti affetti da malattie polmonari indotte dal metotrexato hanno generalmente febbre, tosse, dispnea o ipossiemia. Occorre eseguire una radiografia del torace per escludere la presenza di infezione. Può manifestarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica. Sono stati segnalati casi di decesso. I pazienti devono essere informati del rischio di polmonite e deve essere loro spiegata la necessità di contattare immediatamente il medico in caso di comparsa di tosse persistente o dispnea persistente.

Inoltre, sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare in relazione all'uso di metotrexato per il trattamento di patologie reumatologiche o affini. Tale evento può essere anche associato a vasculite e ad altre comorbidità. In caso di sospetta emorragia alveolare polmonare si consiglia di eseguire tempestivamente esami approfonditi per confermare la diagnosi.

Nei pazienti con sintomi a carico dei polmoni, il metotrexato deve essere sospeso e devono essere effettuate immediatamente indagini (tra cui radiografia del torace) per escludere la presenza di infezioni e tumori. Se si sospetta l'insorgenza di una malattia polmonare indotta dal metotrexato, iniziare la terapia con cortisonici e interrompere definitivamente la somministrazione del metotrexato.

La sintomatologia polmonare richiede una diagnosi rapida e l'interruzione della terapia con metotrexato. Le malattie polmonari indotte dal metotrexato, come la polmonite, possono manifestarsi in modo acuto in qualsiasi momento del trattamento e non sono sempre completamente reversibili. L'insorgenza è stata osservata con tutti i dosaggi (incluse le dosi basse di 7,5 mg (3,75 ml)/settimana).

Durante il trattamento con metotrexato possono manifestarsi infezioni opportunistiche, inclusa polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, che può avere un decorso fatale. Nei pazienti che sviluppano sintomi polmonari, è necessario prendere in considerazione la possibilità che si tratti di una polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

Particolare precauzione è richiesta nei pazienti con funzionalità polmonare compromessa.

Precauzioni particolari sono necessarie anche in presenza di infezioni inattive, croniche (ad es. herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di una possibile attivazione di queste infezioni.

#### Compromissione renale e pazienti a rischio di compromissione renale

Poiché il metotrexato è eliminato principalmente attraverso i reni, in presenza di compromissione renale è prevedibile un aumento delle concentrazioni plasmatiche del medicinale che può causare gravi reazioni avverse.

Nei casi suscettibili di compromissione renale (ad es. nei pazienti anziani) è necessario un monitoraggio a intervalli più ravvicinati. Ciò si applica in particolare in caso di co-somministrazione di medicinali che influiscono sull'eliminazione del metotrexato, che causano un danno renale (ad es. FANS) o che potenzialmente inducono una compromissione dell'ematopoiesi.

Se sono presenti fattori di rischio come i disordini della funzionalità renale, compresa una moderata insufficienza renale, la co-somministrazione di FANS non è raccomandata. Anche la disidratazione può intensificare la tossicità del metotrexato.

(Vedere monitoraggio della funzionalità renale)

#### Sistema immunitario

A causa dell'effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ai vaccini e alterare i risultati dei test immunologici. Non devono essere effettuate vaccinazioni concomitanti con vaccini vivi.

#### Linfomi maligni

Nei pazienti che ricevono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfomi maligni; in tal

caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non regredisce in maniera spontanea, è necessario iniziare un trattamento citotossico.

#### Versamenti pleurici o asciti

I versamenti pleurici e le asciti devono essere drenati prima dell'inizio del trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 4.2).

#### Condizioni che causano disidratazione, come vomito, diarrea o stomatite

Condizioni che causano disidratazione, come vomito, diarrea o stomatite, possono aumentare la tossicità del metotrexato a causa di un aumento della concentrazione plasmatica del principio attivo. In questo caso, il trattamento con metotrexato deve essere interrotto fino alla scomparsa dei sintomi.

È importante determinare qualunque aumento dei livelli del principio attivo entro 48 ore dalla terapia, altrimenti può verificarsi una tossicità irreversibile da metotrexato.

Diarrea e stomatite ulcerosa possono essere sintomi di effetti tossici e richiedere l'interruzione del trattamento, diversamente si possono verificare enterite emorragica e decesso dovuto a perforazione intestinale. A seguito della comparsa di ematemesi, feci nere o con sangue, il trattamento deve essere interrotto.

#### Integrazione con acido folico

In caso di tossicità grave da metotrexato, i pazienti possono richiedere un trattamento con acido folinico. Nei pazienti con artrite reumatoide o psoriasi, la somministrazione di acido folico o folinico può ridurre la tossicità del metotrexato, ovvero sintomi gastrointestinali, stomatite, alopecia e aumento degli enzimi epatici.

Prima di iniziare l'integrazione con acido folico si raccomanda di controllare i livelli di vitamina B12, soprattutto negli adulti di età superiore a 50 anni, in quanto l'assunzione di acido folico può mascherare una carenza di vitamina B12.

#### Prodotti vitaminici

I preparati vitaminici e altri prodotti contenenti acido folico, acido folinico o derivati di questi possono ridurre l'efficacia del metotrexato (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Fotosensibilità

La sensibilità alla luce, che si manifesta in una reazione esagerata di scottature solari, è stata osservata in alcune persone che assumono metotrexato (vedere paragrafo 4.8). L'esposizione alla luce solare forte o ai raggi ultravioletti deve essere evitata, salvo indicazione medica. I pazienti devono utilizzare un'adeguata protezione solare per proteggersi dalla luce solare forte.

Durante la terapia con metotrexato possono ricomparire dermatite da radioterapia e lesioni simili a ustioni solari (recall reaction). Le lesioni psoriasiche possono peggiorare con le radiazioni UV e la somministrazione di metotrexato.

#### Tossicità cutanea

Sono state segnalate reazioni dermatologiche gravi, talvolta fatali, tra cui necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell) o sindrome di Stevens-Johnson, dopo la somministrazione di dosi singole o multiple di metotrexato.

#### Encefalopatia/leucoencefalopatia

Dal momento che si sono verificati casi di encefalopatia/leucoencefalopatia in pazienti oncologici trattati con metotrexato, non è possibile escluderne la comparsa nei pazienti per indicazioni non oncologiche.

#### Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti trattati con metotrexato, per lo più in associazione ad altri farmaci immunosoppressori. La PML può essere fatale

e deve essere considerata nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con la comparsa o il peggioramento di sintomi neurologici.

#### Avvertenze per gli eccipienti

Questo medicinale contiene sodio metilparaidrossi benzoato (E219) e etilparaidrossi benzoato (E214). Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il rischio di un'interazione tra FANS e metotrexato deve essere considerata nei pazienti che assumono una dose bassa di metotrexato, in particolare nel caso di funzionalità renale compromessa. Qualora sia necessario un trattamento in associazione, occorre monitorare la conta ematica e la funzionalità renale. Si deve usare cautela se i FANS e il metotrexato vengono somministrati entro 24 ore, poiché in questo caso possono aumentare i livelli plasmatici di metotrexato, con conseguente aumento della tossicità. Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che la somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), tra cui l'acido salicilico, ha ridotto la secrezione tubulare del metotrexato, aumentandone, di conseguenza, la tossicità. Tuttavia, nelle sperimentazioni cliniche in cui FANS e acido salicilico sono stati somministrati come terapia concomitante a pazienti affetti da artrite reumatoide, non è stato osservato un aumento delle reazioni avverse. Pertanto, il trattamento dell'artrite reumatoide con tali medicinali può essere continuato anche in corso di terapia con metotrexato a basse dosi, ma soltanto sotto rigoroso controllo medico.

I pazienti in trattamento con medicinali potenzialmente epatotossici durante la terapia con metotrexato (ad esempio leflunomide, azatioprina, sulfasalazina e retinoidi) devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'epatotossicità. Durante il trattamento con metotrexato deve essere evitato il consumo di alcolici (vedere paragrafo 4.4). Il consumo regolare di alcol e la somministrazione di altri medicinali epatotossici aumenta la probabilità di reazioni avverse epatotossiche al metotrexato.

La somministrazione di altri medicinali epatotossici aumenta la probabilità di gravi reazioni avverse epatotossiche al metotrexato. La somministrazione concomitante di metamizolo e metotrexato può aumentare l'effetto epatotossico del metotrexato, soprattutto nei pazienti anziani. Pertanto, la somministrazione concomitante deve essere evitata.

È necessario tenere conto delle interazioni di carattere farmacocinetico tra metotrexato, medicinali anticonvulsivanti (riduzione dei livelli di metotrexato nel siero) e 5-fluorouracile (aumento dell'emivita del 5-fluorouracile).

Medicinali quali salicilati, fenilbutazone, difenilidantoina (= fenitoina), barbiturici, tranquillanti, contraccettivi orali, tetracicline, derivati dell'amidopirina, sulfonamidi, diuretici tiazidici, ipoglicemizzanti orali, doxorubicina e acido p-aminobenzoico influiscono sul legame tra metotrexato e albumina sierica, aumentandone la biodisponibilità e di conseguenza la tossicità (incremento indiretto della dose).

Anche il probenecid e gli acidi organici deboli possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato, con conseguente aumento indiretto della dose.

Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, in singoli casi, possono ridurre la clearance renale del metotrexato e pertanto indurre un aumento della concentrazione sierica del medicinale con possibile manifestazione concomitante di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo, come pure gli antibiotici ad ampio spettro non assorbibili possono ridurre l'assorbimento intestinale del metotrexato o interferire con la circolazione enteroepatica a causa dell'inibizione della flora intestinale o della soppressione del metabolismo batterico.

In caso di trattamento (precedente) con medicinali che causano potenziali reazioni avverse sul midollo osseo (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, pirimetamina), deve

essere considerato il rischio di disordini del sistema ematopoietico.

La terapia concomitante con medicinali che provocano una carenza di acido folico (ad esempio sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoxazolo) può causare un aumento della tossicità del metotrexato. Pertanto, il medicinale deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con deficit di acido folico preesistente.

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

L'associazione di metotrexato e sulfasalazina può aumentare l'efficacia del metotrexato in quanto la sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico. Ciò può produrre un aumento del rischio di reazioni avverse, sebbene siano state osservate soltanto in singoli pazienti di numerosi studi.

La ciclosporina può potenziare l'efficacia e la tossicità del metotrexato. L'associazione dei due medicinali produce un rischio di eccessiva immunosoppressione, con rischio di linfoproliferazione.

L'uso del protossido di azoto potenzia l'effetto del metotrexato sul metabolismo del folato, portando ad un aumento della tossicità quale una grave e non prevedibile mielosoppressione e stomatite e, in caso di somministrazione intratecale, aumento non prevedibile di gravi neurotossicità. Mentre questo effetto può essere ridotto somministrando calcio folinato, l'uso concomitante di azoto protossido e metotrexato deve essere evitato.

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

L'applicazione di procarbazina durante la terapia con metotrexato a dosi elevate aumenta il rischio di compromissione della funzionalità renale.

Durante la terapia con metotrexato è necessario evitare il consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bevande a base di caffeina, tè nero), poiché l'effetto del trattamento può essere ridotto dalle possibili interazioni tra il metotrexato e le metilxantine a livello dei recettori dell'adenosina.

La terapia combinata con metotrexato e leflunomide può aumentare il rischio di pancitopenia.

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

La colestiramina può aumentare l'eliminazione non renale del metotrexato, interferendo con la circolazione enteroepatica.

È necessario, inoltre, considerare la possibilità di un ritardo della clearance del metotrexato in caso di associazione con altri medicinali citostatici.

La radioterapia durante l'uso di metotrexato può aumentare il rischio di necrosi dei tessuti molli e delle ossa.

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina. Pertanto, in caso di terapia concomitante con metotrexato, è bene tenere sotto controllo la concentrazione della teofillina nel siero.

La co-somministrazione di mercaptopurina e metotrexato può aumentare la biodisponibilità della mercaptopurina, come possibile conseguenza dell'inibizione del metabolismo della mercaptopurina.

In considerazione del possibile impatto sul sistema immunitario, il metotrexato può alterare gli esiti delle vaccinazioni e dei test (procedure immunologiche per la valutazione della reazione immunitaria). Durante la terapia con metotrexato occorre evitare vaccinazioni concomitanti con vaccini vivi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/contraccezione per le donne

È assolutamente necessario che durante la terapia con metotrexato le pazienti di sesso femminile evitino il concepimento e facciano uso di efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 4.4). Prima di iniziare la terapia, le donne in età fertile devono essere informate del rischio di malformazioni associate a metotrexato e deve essere esclusa con certezza la possibilità di una gravidanza in atto mediante l'impiego di misure adeguate, ad esempio l'esecuzione di un test di gravidanza. Durante il trattamento, i test di gravidanza devono essere ripetuti quando clinicamente necessario (ad es. dopo un qualsiasi intervallo della contraccezione). Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere consigliate riguardo alla prevenzione e la pianificazione della gravidanza.

##### Contracezione nelle pazienti di sesso maschile

Non è noto se il metotrexato sia presente nel seme. Il metotrexato ha mostrato effetti genotossici negli studi sugli animali, pertanto il rischio di effetti genotossici sulle cellule spermatiche non può essere escluso completamente. La limitata evidenza clinica non indica un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei in seguito all'esposizione paterna a metotrexato a basso dosaggio (meno di 30 mg [15 ml]/settimana). Per dosi più alte, ci sono dati limitati per stimare i rischi di malformazioni o aborti spontanei in seguito ad esposizione paterna.

Come misura precauzionale, si raccomanda ai pazienti di sesso maschile sessualmente attivi o alle loro partner di sesso femminile, di usare un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento del paziente di sesso maschile e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione di metotrexato. Gli uomini non devono donare il seme durante la terapia o per 3 mesi dopo l'interruzione di metotrexato.

##### Gravidanza

La somministrazione di metotrexato è controindicata in gravidanza nelle indicazioni non oncologiche (vedere paragrafo 4.3). Se la gravidanza si verifica durante il trattamento con metotrexato e fino a sei mesi dopo, deve essere fornita consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi sul bambino associati al trattamento e devono essere svolti esami ecografici per confermare il normale sviluppo fetale. Negli studi sugli animali, il metotrexato ha evidenziato tossicità riproduttiva, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione (vedere paragrafo 5.3). Inoltre, il metotrexato, nell'uomo, ha mostrato un effetto teratogeno con segnalazioni di morte fetale, aborti e/o anomalie congenite (ad es. cranio facciali, cardiovascolari, a carico del sistema nervoso centrale e degli arti).

Il metotrexato è un potente teratogeno umano, con un aumento del rischio di aborti spontanei, limitazione della crescita intrauterina e malformazioni congenite in caso di esposizione durante la gravidanza.

- Sono stati segnalati aborti spontanei nel 42,5% delle donne in gravidanza esposte a trattamento con metotrexato a basso dosaggio (meno di 30 mg [15 ml]/settimana), rispetto alla frequenza del 22,5% segnalata in pazienti con la stessa malattia trattati con farmaci diversi dal metotrexato.
- Difetti gravi alla nascita si sono verificati nel 6,6% dei nati vivi nelle donne esposte a trattamento con metotrexato a basso dosaggio (meno di 30 mg [15 ml]/settimana) durante la gravidanza, rispetto a circa il 4% dei nati vivi nelle pazienti con la stessa malattia trattate con farmaci diversi dal metotrexato.

Sono disponibili dati insufficienti per esposizione a metotrexato durante la gravidanza a dosi maggiori di 30 mg (15 ml)/settimana, ma si prevedono tassi maggiori di aborti spontanei e malformazioni congenite, in particolare alle dosi usate comunemente nelle indicazioni oncologiche.

Quando la somministrazione del metotrexato è stata sospesa prima del concepimento, le gravidanze hanno avuto un decorso normale.

Qualora sia utilizzato in indicazioni oncologiche, il metotrexato non deve essere somministrato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza. In ogni singolo caso il beneficio del trattamento deve essere valutato rispetto al possibile rischio per il feto. Se il medicinale viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante il periodo di somministrazione del metotrexato, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Poiché il metotrexato passa nel latte materno e può avere effetti tossici sui bambini allattati al seno, la somministrazione è controindicata per tutto il periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Se fosse necessario somministrare metotrexato durante l'allattamento, questo deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

#### Fertilità

Il metotrexato colpisce la spermatogenesi e la oogenesi e può diminuire la fertilità. Nell'uomo, è stato segnalato che il metotrexato provoca oligospermia, disfunzione mestruale e amenorrea. Questi effetti sembrano reversibili nella maggior parte dei casi dopo l'interruzione della terapia. In indicazioni oncologiche è pertanto consigliabile che tutte le pazienti di sesso femminile che programmano una gravidanza effettuino un consulto presso un centro di consulenza genetica possibilmente già prima dell'inizio della terapia, mentre i pazienti di sesso maschile devono valutare la possibilità di conservazione dello sperma prima dell'inizio della terapia poiché metotrexato può essere genotossico a dosi più alte (vedere paragrafo 4.4).

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

Il metotrexato influisce in modo moderato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari in quanto durante il trattamento possono comparire disturbi a carico del sistema nervoso centrale (SNC), come affaticamento, vertigini o sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In generale, l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati sono ritenute correlate alla dose.

Nel trattamento antineoplastico, mielosoppressione e mucosite sono i principali effetti tossici che limitano la dose del metotrexato. La gravità di queste reazioni dipende dalla dose, dalla modalità e dalla durata di applicazione del metotrexato. La mucosite insorge generalmente da 3 a 7 giorni dopo l'applicazione di metotrexato, seguita alcuni giorni dopo da leucopenia e trombocitopenia. Nei pazienti con meccanismi di eliminazione non compromessi, la mielosoppressione e la mucosite sono generalmente reversibili entro 14 - 28 giorni.

Le reazioni avverse più gravi osservate con il metotrexato includono soppressione midollare, tossicità polmonare, epatotossicità, tossicità renale, neurotossicità, eventi tromboembolici, shock anafilattico e sindrome di Steven-Johnson.

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

La comparsa di reazioni avverse e la loro gravità dipendono dalla dose e dalla frequenza di

somministrazione del metotrexato. Tuttavia, poiché reazioni avverse gravi possono insorgere anche a dosi ridotte, è indispensabile che il medico curante sottoponga i pazienti a controlli medici periodici a intervalli ravvicinati (vedere paragrafo 4.4).

La maggior parte delle reazioni avverse sono reversibili se vengono diagnosticate precocemente. Se si verificano tali reazioni avverse è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento e occorre adottare contromisure adeguate (vedere paragrafo 4.9). La terapia con metotrexato deve essere ripresa con particolare cautela solo dopo un attento esame riguardo la necessità di trattamento e con un maggiore monitoraggio per l'eventuale ripetersi di tossicità.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze nella tabella sono definite in base all'accordo MedDRA:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezioni	Infezioni opportunistiche (talvolta fatali)	Herpes zoster	Sepsi Infezioni indotte da cytomegalovirus	Nocardiosi, histoplasma e micosi da cryptococcus, herpes simplex disseminato
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Linfoma <sup>1</sup>			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosi, disturbi ematopoietici	Anemia megaloblastica	Depressione midollare (casi gravi), anemia aplastica, disturbo linfoproliferativo <sup>2</sup> , eosinofilia, neutropenia, linfadenopatia	Emorragie
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche, shock anafilattico, febbre, brividi		Immunosoppressione, vasculite allergica (grave sintomo tossico), ipogammaglobulinemia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Diabete mellito			
Disturbi psichiatrici			Depressione	Sbalzi di umore	Insonnia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, stanchezza, sonnolenza	Convulsioni, vertigini, confusione	Emiparesi, paresi	Edema cerebrale, meningite asettica acuta con meningismo	Encefalopatia/ Leucoencefalopatia

					(paralisi, vomito), letargia, leggera disfunzione cognitiva transitoria, psicosi, afasia, dolore astenia muscolare, parestesia/ipoestesia, gusto modificato (sapore metallico), irritazione, disartria, sensazioni insolite nella cavità cranica, tinnito	alopatia
Patologie dell'occhio				Gravi disturbi visivi	Retinopatia, congiuntivite	
Patologie cardiache				Pericardite, versamento pericardico, tamponamento pericardico		
Patologie vascolari				Reazioni tromoemboliche (comprese trombosi arteriosa e cerebrale, tromboflebite, trombosi venosa profonda della gamba, trombosi della vena retinica, embolia polmonare), ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Alveolite/infezione polmonare interstiziale (può essere fatale)	Fibrosi polmonare	Paralisi respiratoria, reazioni simili all'asma bronchiale, quali tosse, dispnea e cambiamenti patologici nei test di funzionalità polmonare, faringite	Infezione polmonare da Pneumocystis jiroveci e altre infezioni polmonari, malattia polmonare ostruttiva cronica, effusione pleurale	Emorragia alveolare polmonare <sup>3</sup>
Patologie gastrointestinali	Perdita dell'appetito, nausea, vomito, dolore addominale, infiammazione e ulcerazioni della mucosa della bocca e della gola, stomatite, dispepsia	Diarrea	Ulcerazione ed emorragie del tratto gastrointestinale	Pancreatite, enterite, malassorbimento, melena, gengivite	Megacolon tossico, ematemesi	
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi della funzionalità		Steatosi epatica, fibrosi e cirrosi, riduzione dell'albumina	Epatite acuta ed epatotossicità	Degenerazione epatica acuta, insufficienza epatica, riattivazione di epatite	Epatite e insufficienza epatica <sup>4</sup>

	epatica (aumento di ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasi alcalina e bilirubina)		sierica		cronica,	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema, esantema, prurito	Manifestazioni tossiche gravi: vasculite, eruzioni cutanee erpetiformi, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), aumento dei noduli reumatici, erosioni dolorose della placca psoriasica, reazioni di fotosensibilità, aumento della pigmentazione cutanea, perdita dei capelli, guarigione compromessa delle ferite, orticaria	Aumento delle modificazioni pigmentarie delle unghie, onicolisi, acne, petecchie, ecchimosi, eritema multiforme, eruzioni cutanee eritematose, le lesioni da psoriasi possono peggiorare con la terapia UV concomitante, "effetto memoria" per la dermatite da radiazioni e le scottature solari	Paronichia acuta, foruncolosi, teleangiectasia, idrosadenite	Esfoliazione e cutanea/dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Osteoporosi, artralgia, mialgia,	Fratture da stress		Osteonecrosi della mascella/mandibola (secondaria alle malattie linfoproliferative)
Patologie renali e urinarie			Nefropatia Infiammazione e ulcerazione della vescica (con possibile ematuria), disuria	Insufficienza renale, oliguria, anuria, azotemia	Proteinuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infiammazione e ulcerazione vaginale	Oligospermia, alterazioni del ciclo mestruale	Infertilità, perdita della libido, impotenza, secrezione vaginale, ginecomastia	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione					Febbre	Edema

<sup>1</sup>Può essere reversibile; vedere paragrafo 4.4

<sup>2</sup>Linfoma/disturbi linfoproliferativi: ci sono state segnalazioni di casi individuali di linfoma e altri disturbi linfoproliferativi che in alcuni casi si sono abbassati quando il trattamento con metotrexato è stato interrotto

<sup>3</sup>Effetto indesiderato segnalato in relazione all'uso di metotrexato per il trattamento di patologie reumatologiche o affini

<sup>4</sup>Vedere le note sulla biopsia epatica nel paragrafo 4.4

### Popolazione pediatrica

La frequenza, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelle osservate negli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi di sovradosaggio

I sintomi successivi a sovradosaggio per via orale interessano soprattutto il sistema ematopoietico e l'apparato gastrointestinale.

I sintomi includono leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, mielosoppressione, mucosite, stomatite, ulcerazioni del cavo orale, nausea, vomito, ulcere ed emorragie gastrointestinali.

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio, talvolta fatali, dovuti a un'errata assunzione giornaliera anziché settimanale di metotrexato per via orale. In questi casi, i sintomi frequentemente riportati sono stati reazioni ematologiche e gastrointestinali.

Sono stati segnalati decessi conseguenti a sepsi, shock settico, insufficienza renale e anemia aplastica.

### Gestione terapeutica del sovradosaggio

Il calcio folinato è un antidoto specifico per neutralizzare gli effetti tossici avversi del metotrexato. In caso di sovradosaggio accidentale deve essere somministrata, entro un'ora, per via endovenosa o intramuscolare, una dose di calcio folinato pari o superiore a quella del metotrexato somministrato, continuando la somministrazione fino al ripristino di livelli sierici di metotrexato inferiori a  $10^{-7}$  mol/L.

Nei casi di grave sovradosaggio può essere necessario ricorrere a idratazione e alcalinizzazione urinaria per evitare che il metotrexato e/o i suoi metaboliti precipitino nei tubuli renali. Non è stato dimostrato che l'emodialisi standard o la dialisi peritoneale migliorino l'eliminazione del metotrexato. Un'efficace clearance del metotrexato è stata riportata mediante emodialisi intermittente acuta eseguita con un dializzatore ad alto flusso.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulanti, immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX03

### Meccanismo d'azione

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico che, in qualità di antimetabolita, appartiene alla classe degli agenti citotossici. Agisce inibendo competitivamente l'enzima diidrofolicoreduktasi e di conseguenza la sintesi del DNA.

Per quanto riguarda l'efficacia del metotrexato nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della poliartrite cronica non è stato ancora possibile stabilire se sia dovuta ad un effetto

antinfiammatorio o immunosoppressore e in quale misura un incremento indotto dal metotrexato nella concentrazione di adenosina extracellulare sui siti di flogosi contribuisca a tale effetto.

I tessuti soggetti a forte proliferazione, quali cellule maligne, midollo osseo, cellule fetali, epitelio della cute e delle mucose sono generalmente più sensibili a questo effetto del metotrexato. La proliferazione cellulare è generalmente superiore nei tumori maligni rispetto al tessuto normale e il metotrexato può quindi esercitare un effetto duraturo sulla crescita maligna senza causare danni irreversibili al tessuto normale.

Nella psoriasi, la proliferazione delle cellule dell'epitelio è notevolmente aumentata rispetto alla cute normale. Questa differenza nel tasso di proliferazione cellulare è il motivo dell'utilizzo del metotrexato nella psoriasi e nell'artrite psorisiaca particolarmente grave, generalizzata, resistente al trattamento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il metotrexato è assorbito dal tratto gastrointestinale. Se somministrato a basse dosi (da 7,5 mg/m<sup>2</sup> a 80 mg/m<sup>2</sup> di area di superficie corporea), la biodisponibilità media è circa il 70%, anche se sono possibili variazioni considerevoli (25-100%) inter e intra individuali. Le massime concentrazioni nel siero sono raggiunte entro 1-2 ore.

I dati di uno studio randomizzato condotto su pazienti con artrite reumatoide giovanile (di età compresa tra 2,8 e 15,1 anni) hanno indicato una maggiore biodisponibilità orale del metotrexato a digiuno. Nei bambini con AIG, l'area normalizzata per la dose sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) della concentrazione plasmatica del metotrexato aumentava con l'età dei bambini ed era inferiore a quella osservata negli adulti. L'AUC normalizzata per la dose del metabolita 7-idrossimetotrexato non dipendeva dall'età.

### Distribuzione

Circa il 50% del metotrexato si lega alle proteine sieriche. Dopo la distribuzione, si accumula principalmente nel fegato, nei reni e nella milza sotto forma di poliglutammati che possono essere trattenuti per settimane o mesi.

L'emivita terminale media è di 6-7 ore con variazioni considerevoli (3-17 ore). Nei pazienti con sequestro in terzo spazio (effusione pleurica, ascite) l'emivita può arrivare ad essere fino a 4 volte quella normale.

### Biotrasformazione

Circa il 10% della dose di metotrexato somministrata è metabolizzata a livello epatico. Il principale metabolita è il 7-idrossimetotrexato.

### Eliminazione

Il medicinale viene escreto essenzialmente inalterato soprattutto attraverso i reni, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5-20% del metotrexato e l'1-5% del 7-idrossimetotrexato sono escreti attraverso le vie biliari. Si evidenzia una marcata circolazione enteroepatica.

L'eliminazione è significativamente più lunga nei pazienti affetti da compromissione renale. Non è noto se vi sia un'alterazione dell'eliminazione nei pazienti con compromissione epatica.

Il metotrexato supera la barriera placentare nei ratti e nelle scimmie.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità cronica

In alcuni studi sulla tossicità cronica nei topi, nei ratti e nei cani sono stati osservati effetti tossici quali

lesioni gastrointestinali, mielosoppressione ed epatotossicità.

#### Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi a lungo termine nei ratti, nei topi e nei criceti non hanno evidenziato un potenziale tumorigenico del metotrexato. Il metotrexato induce mutazioni genetiche e cromosomiche sia *in vitro* che *in vivo*. Si sospetta che abbia un effetto mutageno nell'uomo.

#### Tossicologia riproduttiva

Effetti teratogeni sono stati individuati in quattro specie animali (ratti, topi, conigli e gatti). Nelle scimmie rhesus non si sono verificate malformazioni comparabili a quelle osservate nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Macrogol 400  
Glicerolo  
Aroma di arancia  
Sucralosio  
Etile paraidrossibenzoato (E214)  
Sodio metileparaidrossibenzoato (E219)  
Acido citrico monoidrato  
Sodio citrato  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flacone non aperto

18 mesi.

#### Dopo la prima apertura

3 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone ben chiuso (vedere paragrafo 6.6).

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato di tipo III da 75 ml con sigillo antimanomissione e chiusura a prova di bambino (polietilene ad alta densità con rivestimento in polietilene espanso) contenente 60 ml di soluzione orale.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per bottiglia in polietilene a bassa densità (LDPE) e una siringa dosatrice in polipropilene bianco da 10 ml (con graduazioni principali ogni 1 ml e graduazioni minori ogni 0,25 ml).

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Manipolazione sicura

Per la manipolazione del metotrexato è necessario lavarsi le mani prima e dopo la somministrazione di una dose. Al fine di ridurre il rischio di esposizione, i familiari e le persone incaricate dell'assistenza devono indossare guanti monouso ogniqualvolta maneggino metotrexato.

Evitare il contatto con la pelle e le mucose. In caso di contatto di metotrexato con la pelle o le mucose, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

Eventuali rovesciamenti devono essere puliti immediatamente.

Le donne in stato di gravidanza, in allattamento o che pianificano una gravidanza non devono maneggiare metotrexato.

Si devono avvertire i familiari, le persone incaricate dell'assistenza e i pazienti di tenere il metotrexato fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, preferibilmente sotto chiave.

L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere l'integrità del prodotto e ridurre al minimo il rischio di rovesciamenti accidentali.

Durante la manipolazione di sostanze citostatiche è necessario usare cautela.

### Istruzioni per l'uso della siringa fornita nella confezione

1. Indossare i guanti monouso prima della manipolazione.
2. Agitare il flacone.
3. Rimuovere il tappo del flacone e introdurre con decisione l'adattatore nel collo del flacone.
4. Introdurre a fondo la punta della siringa dosatrice nel foro dell'adattatore.
5. Capovolgere il flacone.
6. Ritirare LENTAMENTE lo stantuffo della siringa in modo che il medicinale sia aspirato dal flacone nella siringa finché la parte più LARGA dello stantuffo della siringa, di colore bianco, sia allineata con il segno nero di graduazione della siringa corrispondente alla dose necessaria. NON effettuare la misurazione in corrispondenza della punta più sottile dello stantuffo. Se si formano bolle d'aria nella siringa, ripetere l'operazione finché non sono state eliminate le bolle d'aria.
7. Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere delicatamente la siringa dall'adattatore, tenendola per il corpo anziché per lo stantuffo.
8. Confermare che la dose nella siringa sia corretta.
9. Assicurarsi che il paziente sia seduto o in piedi prima di somministrare il medicinale.
10. Inserire delicatamente la punta della siringa nella bocca del paziente e dirigerla verso la parte inferiore della guancia.
11. Spingere lentamente e delicatamente lo stantuffo per far defluire il medicinale all'interno della guancia. NON spingere lo stantuffo con forza né spruzzare il medicinale in fondo al cavo orale o in gola, perché può andare di traverso. Lo stantuffo deve essere ritratto delicatamente finché non scatta nella posizione iniziale.
12. Rimuovere la siringa dalla bocca del paziente.
13. Chiedere al paziente di deglutire il medicinale quindi di bere un po' d'acqua, assicurandosi che non rimanga del medicinale in bocca.
14. Rimettere il tappo al flacone lasciando l'adattatore nella sua sede. Controllare che il tappo sia ben chiuso.
15. Lavare la siringa immediatamente dopo l'uso con acqua pulita tiepida insaponata e sciacquarla bene. La siringa deve essere tenuta sotto il getto di acqua corrente e lo stantuffo fatto scorrere avanti e indietro più volte finché sono state eliminate tutte le tracce di medicinale dall'interno della siringa, inclusa la punta. Lo stantuffo e il cilindro devono quindi essere separati e lavati entrambi accuratamente in acqua pulita tiepida insaponata. Successivamente devono essere

sciacquati accuratamente sotto un getto di acqua corrente FREDDA, l'acqua in eccesso deve essere eliminata agitandoli prima di asciugarli con un panno di carta pulito. Lo stantuffo e il cilindro devono essere conservati in un contenitore pulito e asciutto insieme al medicinale e riassemblati prima del successivo utilizzo. Tutte le parti della siringa devono essere completamente asciutte prima di utilizzarla per la dose successiva.

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Oresund Pharma ApS  
Orient Plads 1  
2150 Nordhavn  
Danimarca

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1172/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione 29 marzo 2017  
Data del rinnovo più recente: 22 novembre 2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

a Fine House S.A.  
Metaxa Ioanni 84,  
Kropia, 194 41  
Grecia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Jylamvo in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che in ciascun Stato membro in cui viene commercializzato Jylamvo tutti gli operatori sanitari che avranno il compito di prescrivere o dispensare Jylamvo abbiano accesso al seguente pacchetto educativo:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- foglio illustrativo per il paziente;
- guida per gli operatori sanitari;

- tesserino per il paziente.

La **guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi essenziali:

- note sull'importanza della segnalazione delle reazioni avverse;
- una dichiarazione sulla responsabilità del medico prescrittore di stabilire quali pazienti possono essere idonei all'autosomministrazione a casa di Jylamvo. Con ciascuna prescrizione, gli operatori sanitari devono consigliare il paziente e/o la persona che lo assiste su come misurare la dose prescritta;
- una descrizione dettagliata riguardante la concentrazione della soluzione e le quantità delle dosi per aiutare a determinare con chiarezza la dose appropriata di soluzione orale;
- informazioni sul trattamento con Jylamvo, sulla somministrazione e posologia;
- informazioni sull'importanza di scrivere una ricetta con chiare istruzioni sul dosaggio una volta a settimana, con giorno di assunzione definito e senza usare abbreviazioni; inoltre la dose deve essere sempre prescritta in mg con equivalenza in ml in base all'età corretta del paziente;
- necessità di informare i pazienti e i familiari/assistenti riguardo al dosaggio una volta a settimana;
- il farmacista deve fornire consulenza al paziente riguardo all'inavvertita assunzione giornaliera invece di una volta a settimana;
- sovradosaggio potenzialmente fatale dovuto a errori terapeutici, compresa l'assunzione giornaliera invece di una volta a settimana;
- cause degli errori terapeutici, gravità e conseguenze;
- raccomandazione di tenere i pazienti sotto osservazione per individuare eventuali segni e sintomi di sovradosaggio (che interessano prevalentemente i sistemi ematopoietico e gastrointestinale);
- gestione del sovradosaggio (inclusi l'utilizzo del calcio folinato e l'interruzione della dose).

Il tesserino per il paziente deve contenere i seguenti elementi essenziali:

- promemoria che i pazienti che usano il metotrexato per un'indicazione che richiede la somministrazione con programma settimanale devono prendere il prodotto solo una volta alla settimana e scrivere sul tesserino il giorno della settimana in cui deve essere assunto;
- informazioni riguardanti eventi avversi seri che possono essere fatali e i sintomi di sovradosaggio e i passaggi da intraprendere se si presentassero i sintomi, in modo da permettere al paziente di ricorrere a cure mediche in tempo;
- raccomandazione di mostrare sempre il tesserino e di allertare i nuovi operatori sanitari riguardo alla somministrazione una volta alla settimana del metotrexato al paziente (ad es. al ricovero in ospedale, cambio di assistente ecc).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare questionari di follow-up mirati concordati per tutti gli errori terapeutici che comportano un sovradosaggio.	A decorrere dalla data di notifica della decisione della Commissione*

\* Deferimento EMEA/H/A-31/1463

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jylamvo 2 mg/ml soluzione orale  
metotrexato

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml di soluzione contiene 2 mg di metotrexato.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene E214 e E219.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

Flacone da 60 ml  
Adattatore del flacone  
Siringa dosatrice da 10 ml

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale  
Assumere secondo le prescrizioni del medico utilizzando la siringa dosatrice fornita.  
Agitare prima dell'uso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

In caso di artrite e psoriasi deve essere assunto solo una volta alla settimana, il ..... (includere per esteso il giorno della settimana dell'assunzione).

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Citotossico: maneggiare con cautela.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:  
Eliminare 3 mesi dopo la prima apertura.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Tenere il flacone ben chiuso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Oresund Pharma ApS  
Orient Plads 1  
2150 Nordhavn  
Danimarca

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

EU/1/17/1172/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jylamvo 2 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jylamvo 2 mg/ml soluzione orale  
metotrexato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un ml di soluzione contiene 2 mg di metotrexato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E214 e E219.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale.

60 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Assumere secondo le prescrizioni del medico utilizzando la siringa dosatrice fornita.  
Agitare prima dell'uso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

In caso di artriti e psoriasi assumere solo una volta alla settimana.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Citotossico.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad:  
Eliminare 3 mesi dopo la prima apertura.

Data di apertura:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Tenere il flacone ben chiuso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Oresund Pharma ApS

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

EU/1/17/1172/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE 2D**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI PER GLI UTENTI**

Non pertinente.

## **TESTO PER IL TESERINO PER IL PAZIENTE**

**QUESTO TESSERINO PER IL PAZIENTE È SOLO PER PAZIENTI CHE USANO UN MEDICINALE A BASE DI METOTREXATO PER L'ARTRITE E LA PSORIASI. SE USA METOTREXATO PER UNA DELLE INDICAZIONI PRECEDENTI, DEVE PRENDERE IL METOTREXATO SOLO UNA VOLTA A SETTIMANA**

Scrivere qui per esteso il giorno della settimana per l'assunzione: \_\_\_\_\_

Non prendere più della dose prescritta.

Il sovradosaggio può portare a effetti avversi seri che possono essere fatali. I sintomi di sovradosaggio sono ad es. mal di gola, febbre, ulcere in bocca, diarrea, vomito, eruzioni cutanee, sanguinamento o debolezza insolita. Se ritiene di aver preso più della dose prescritta si rechi immediatamente da un medico.

Mostri sempre questo tesserino ai professionisti sanitari che non hanno familiarità con il trattamento con metotrexato per allertarli dell'uso una volta a settimana (ad es. al ricovero in ospedale o al cambio di cura).

Per maggiori informazioni, si prega di leggere il foglio illustrativo inserito nella confezione.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Jylamvo 2 mg/ml soluzione orale metotrexato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai Suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jylamvo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jylamvo
3. Come prendere Jylamvo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jylamvo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Jylamvo e a cosa serve

Jylamvo è un medicinale che:

- sopprime la crescita di alcune cellule nell'organismo che si moltiplicano rapidamente (medicinale antitumorale)
- riduce le reazioni indesiderate da parte dei meccanismi di difesa del corpo stesso (agente immunosoppressore)
- ha un effetto antinfiammatorio

Jylamvo è utilizzato nei pazienti affetti dalle

- seguenti malattie reumatiche e della pelle:
  - artrite reumatoide attiva negli adulti (RA)
  - forme poliartritiche (che interessano cinque o più articolazioni) di artrite idiopatica giovanile (AIG) severa in fase attiva negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 3 anni con risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
  - una grave forma di psoriasi, resistente al trattamento, invalidante, con risposta inadeguata ad altri trattamenti, inclusa la fototerapia, la terapia con psoralene, PUVA (terapia con luce ultravioletta) e retinoidi, così come nella psoriasi severa che interessa anche le articolazioni (artrite psoriaca) nei pazienti adulti
- leucemia linfoblastica acuta (LLA) negli adulti, adolescenti e bambini di 3 anni e oltre

Si rivolga al medico se non nota miglioramenti o se nota un peggioramento dei sintomi

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Jylamvo

##### Non prenda Jylamvo

- se è allergico al metotrexato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha una grave malattia dei reni (o se il medico valuta grave la sua malattia dei reni)
- se ha una grave malattia del fegato
- se ha disfunzioni del sistema con cui l'organismo produce le cellule del sangue, quali ipoplasia

- midollare, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa
- se consuma molti alcolici
- se il suo sistema immunitario è compromesso
- se ha un'infezione grave o preesistente, ad esempio tubercolosi o HIV
- se ha ulcere gastrointestinali
- se ha un'inflammatione della mucosa della bocca o ulcere della bocca
- se sta allattando con latte materno e inoltre, per le indicazioni non oncologiche (non per il trattamento per il cancro), se è in stato di gravidanza (vedere il paragrafo “Gravidanza, allattamento e fertilità”)
- se ha ricevuto da poco tempo o sta per ricevere una vaccinazione con vaccini vivi

## Avvertenze e precauzioni

### **Avvertenze importanti sul dosaggio di Jylamvo (metotrexato):**

**Questa soluzione orale contiene 2 mg di metotrexato in una soluzione da 1 ml e la graduazione della siringa dosatrice è in ml e non in mg.**

Prenda Jylamvo **solo una volta a settimana** per il trattamento delle malattie reumatiche o della pelle (AR, AIG e psoriasi o artrite psoriasica).

Una dose eccessiva di Jylamvo (metotrexato) può essere fatale.

Leggere attentamente il paragrafo 3 del presente foglio illustrativo.

Se ha dubbi o domande consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Jylamvo se:

- ha il diabete mellito ed è in trattamento con insulina
- ha infezioni inattive, di durata prolungata (ad esempio, tubercolosi, epatite B o C, fuoco di Sant'Antonio [herpes zoster]) poiché possono riattivarsi
- ha/ha avuto una malattia del fegato o dei reni
- ha problemi della funzionalità polmonare
- è gravemente in sovrappeso
- ha un accumulo non normale di liquidi nell'addome (ascite) o nella cavità fra i polmoni e la parete toracica (versamento pleurico)
- è disidratato o si trova in condizioni che causano disidratazione (vomito, diarrea, costipazione, inflammatione della mucosa della bocca)

Se ha avuto problemi cutanei dopo una terapia radiante (dermatite causata da radiazioni) o un'ustione solare, queste condizioni possono ricomparire durante il trattamento con metotrexato (recall reaction).

Nei pazienti che ricevono bassi dosaggi di metotrexato possono manifestarsi linfonodi ingrossati (linfomi) e, in tal caso, la terapia deve essere interrotta.

Sono stati segnalati casi di sanguinamento polmonare acuto in pazienti affetti da malattia reumatologica e trattati con metotrexato. Qualora osservasse sangue nella saliva o in seguito a colpi di tosse, contatti immediatamente il medico.

La diarrea può essere un possibile effetto indesiderato di Jylamvo e richiede l'interruzione della terapia. Se soffre di diarrea consulti il suo medico.

Nei pazienti oncologici trattati con metotrexato sono stati segnalati casi di malattie cerebrali (encefalopatia/leucoencefalopatia) e non è possibile escluderne la comparsa nella terapia con metotrexato per indicazioni non oncologiche.

Se Lei, il Suo partner o la persona che La assiste nota la comparsa o il peggioramento di sintomi neurologici, tra cui debolezza muscolare generale, disturbo della vista, alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento, con conseguenti confusione e alterazioni della personalità, si rivolga immediatamente al medico perché possono essere sintomi di un'infezione cerebrale molto rara e grave denominata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

Il metotrexato può aumentare la sensibilità della pelle alla luce solare. Eviti il sole intenso e non utilizzi lettini solari o lampade abbronzanti senza il consiglio del medico. Per proteggere la pelle dal sole intenso, indossi indumenti adeguati o utilizzi una crema solare con un fattore di protezione elevato.

Cambiamenti cutanei causati dalla psoriasi possono peggiorare durante il trattamento con il metotrexato in caso di esposizione ai raggi ultravioletti.

Il metotrexato influisce temporaneamente sulla produzione dello sperma e degli ovuli. Il metotrexato può provocare aborti spontanei e gravi difetti alla nascita. Se è una donna, deve evitare una gravidanza durante l'uso di metotrexato e per almeno sei mesi dopo il termine del trattamento. Se è un uomo deve evitare di procreare bambini durante l'uso di metotrexato e per almeno tre mesi dopo il termine del trattamento. Vedere anche il paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità".

### Esami di controllo e precauzioni raccomandati

Anche se il metotrexato è usato a basse dosi possono manifestarsi gravi effetti indesiderati. Il medico dovrà fare indagini di monitoraggio e esami di laboratorio per poterli identificare in tempo.

### Prima di iniziare la terapia

Prima di iniziare il trattamento saranno eseguite delle analisi del sangue per verificare che lei abbia cellule ematiche sufficienti. Saranno fatte anche delle analisi del sangue per verificare la funzionalità del fegato e per scoprire se ha l'epatite. Inoltre saranno controllati l'albumina sierica (una proteina nel sangue), lo stato dell'epatite (infezione del fegato) e la funzionalità renale. Il medico può anche decidere di fare altri esami al fegato, alcuni dei quali possono essere immagini del fegato e altri possono richiedere un piccolo campione di tessuto prelevato dal fegato per esaminarlo più in dettaglio. Il medico può anche controllare se lei ha la tubercolosi e può farle fare una radiografia al torace o un test della funzionalità polmonare.

### Durante il trattamento

Il medico potrà eseguire i seguenti esami:

- esame della cavità orale e della faringe per rilevare alterazioni della membrana mucosa quali infiammazione o ulcera
- esami del sangue/conta ematica con numero di cellule del sangue e misurazione dei livelli di metotrexato nel siero
- esame del sangue per monitorare la funzionalità del fegato
- test per immagini per monitorare la condizione del fegato
- piccolo campione di tessuto prelevato dal fegato per esaminarlo più in dettaglio
- esame del sangue per monitorare la funzionalità renale
- controllo del tratto respiratorio e, se necessario, test della funzionalità polmonare

È molto importante che si presenti per fare questi esami programmati.

Se i risultati di uno qualsiasi di questi esami fossero sospetti, il medico modificherà il trattamento di conseguenza.

### **Bambini, adolescenti e anziani**

I bambini, gli adolescenti e gli anziani sottoposti a trattamento con metotrexato devono essere sottoposti a un controllo medico particolarmente attento per poter rilevare rapidamente gli effetti avversi importanti.

Questo medicinale non è raccomandato per i bambini di età inferiore a 3 anni perché non sono disponibili sufficienti dati sull'uso in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e Jylamvo**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli che non richiedono prescrizione medica e i medicinali vegetali.

Ricordi di informare il suo medico sul trattamento con Jylamvo se le viene prescritto un altro medicinale durante il trattamento.

È particolarmente importante che comunichi al medico se sta assumendo:

- altri trattamenti per l'artrite reumatoide o la psoriasi come leflunomide, azatioprina (medicinale usato anche per impedire il rigetto dopo un trapianto di organo), sulfasalazina (medicinale usato anche per il trattamento della colite ulcerosa)
- ciclosporina (per sopprimere il sistema immunitario)
- medicinali antinfiammatori non-steroidi o salicilati (medicinali antidolorifici o contro le infiammazioni quali acido acetilsalicilico, diclofenac e ibuprofeno o pirazolo)
- vaccini vivi
- diuretici, che riducono la ritenzione di liquidi
- medicinali per abbassare i livelli di zucchero nel sangue quali la metformina
- retinoidi (per il trattamento della psoriasi e di altre malattie della pelle)
- medicinali anticonvulsivanti (prevenzione degli attacchi convulsivi)
- barbiturici (medicinali per dormire)
- sedativi
- contraccettivi orali
- probenecid (per la gotta)
- antibiotici
- pirimetamina (per la prevenzione e il trattamento della malaria)
- preparati a base di vitamine contenenti acido folico
- inibitori della pompa protonica (per il trattamento di bruciori di stomaco, ulcere e altri disturbi di stomaco)
- teofillina (per problemi respiratori)
- mercaptopurina (per il trattamento di determinati tipi di leucemia)
- trattamenti per il cancro (quali doxorubicina e procarbazine durante la terapia con dose elevata di metotrexato)
- metamizolo (sinonimi novaminsulfon e dipirone) (medicinale per alleviare il dolore intenso e/o la febbre)

### **Jylamvo con cibi, bevande e alcol**

Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo. Quando ha assunto la sua dose, beva acqua e deglutisca per assicurarsi di avere assunto la dose intera e che non sia rimasto metotrexato nella bocca. Durante il trattamento con Jylamvo, non deve bere alcolici e deve evitare di bere troppo caffè, bibite contenenti caffeina e tè nero. Si assicuri di bere molto durante il trattamento con Jylamvo per impedire la disidratazione (riduzione dei liquidi presenti nel corpo), che può aumentare gli effetti avversi del metotrexato.

### **Gravidanza**

Non usi Jylamvo durante la gravidanza tranne se il suo medico glielo abbia prescritto come trattamento oncologico. Il metotrexato può causare malformazioni alla nascita, essere dannoso per il feto o causare aborto. È associato a malformazioni del cranio, viso, cuore e vasi sanguigni, cervello e arti. Per questi motivi è molto importante che le pazienti che aspettano un bambino o che desiderano una gravidanza non vengano trattate con metotrexato, tranne in caso di trattamento oncologico.

Per le indicazioni non oncologiche, nelle donne in età fertile deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza in corso ad esempio con l'esecuzione di test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento.

Non usi Jylamvo se sta cercando di iniziare una gravidanza. Durante il trattamento con metotrexato e per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento dovrà evitare una gravidanza assicurandosi, pertanto, di

usare un metodo contraccettivo affidabile nel corso dell'intero periodo (vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se rimane incinta durante il trattamento, o sospetta una gravidanza, consulti il suo medico non appena possibile. Se inizia una gravidanza durante il trattamento, deve esserle offerta consulenza riguardo al rischio di effetti dannosi al bambino dovuti al trattamento.

Se desidera una gravidanza, dovrà consultare il medico, che può inviarla per una consulenza da uno specialista prima della data programmata di inizio trattamento.

### **Allattamento**

Durante il trattamento con metotrexato non deve allattare, perché il metotrexato passa nel latte materno. Se il medico dovesse ritenere assolutamente necessario il trattamento con metotrexato durante il periodo di allattamento, dovrà interrompere l'allattamento del bambino.

### **Fertilità maschile**

L'evidenza disponibile non indica un aumento del rischio di malformazioni o aborti spontanei se il padre assume metotrexato ad un dose inferiore a 30 mg (15 ml)/settimana. Tuttavia, un rischio non può essere completamente escluso e non ci sono informazioni riguardanti dosi più alte di metotrexato. Il metotrexato può avere un effetto genotossico. Ossia, questo medicinale può causare mutazioni genetiche. Il metotrexato può influire sulla produzione dello sperma con possibilità di causare malformazioni alla nascita.

Mentre usa il metotrexato e per almeno 3 mesi dopo il termine del trattamento, deve evitare di procreare un bambino o donare seme. Poiché il trattamento con metotrexato alle dosi più alte comunemente usate per il trattamento del cancro può causare infertilità e mutazioni genetiche, è utile che si faccia consigliare sulla possibilità di conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento con metotrexato a dosi maggiori di 30 mg (15 ml)/settimana (vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

 **Attenzione:** Questo medicinale può influire sulla sua capacità di reagire e sulla sua abilità di guidare.

Durante il trattamento con Jylamvo possono comparire effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale, come stanchezza e vertigini. In alcuni casi la capacità di guidare veicoli e/o l'utilizzo di macchinari può essere compromessa. Se si sente stanco o le gira la testa, non guidi o usi macchinari.

### **Jylamvo contiene etile paraidrossibenzoato e sodio metile paraidrossibenzoato**

L'etil paraidrossibenzoato (E214) e il sodio metil paraidrossibenzoato (E219) possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

## **3. Come prendere Jylamvo**

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

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Una somministrazione non corretta di Jylamvo può causare gravi effetti indesiderati, che possono diventare fatali.

La durata complessiva del trattamento deve essere decisa dal medico. Il trattamento dell'artrite

reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile severa, della psoriasi severa e dell'artrite psoriasica severa con Jylamvo è un trattamento a lungo termine.

### **Dose raccomandata**

Il medico deciderà la dose di Jylamvo da prescrivere in base al tipo e alla gravità della condizione per la quale è in trattamento e alle sue condizioni di salute generale. Si attenga scrupolosamente alla dose e segua esattamente le istruzioni del medico su quando prendere la medicina.

### **Dose nelle malattie reumatiche e cutanee (AR, AIG e psoriasi o artrite psoriasica)**

Assumere Jylamvo **soltanto una volta alla settimana**. Decida con il suo medico il giorno della settimana più adatto per assumere il medicinale.

Dose negli adulti con artrite reumatoide:

la dose iniziale abituale è di 7,5 mg (3,75 ml), una volta alla settimana.

Dose per psoriasi e artrite psoriasica:

la dose iniziale abituale è di 7,5 mg (3,75 ml), una volta alla settimana.

Il medico può aumentare la dose se la dose utilizzata non è efficace ma ben tollerata.

Il medico può regolare la dose per adattarla alle esigenze del paziente in base alla sua risposta al trattamento e agli effetti avversi.

### **Dosi nella leucemia linfoblastica acuta (LLA)**

Il medico le dirà la dose da assumere per la sua condizione e quando prenderla. Si attenga scrupolosamente a questa dose.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Il medico calolerà la dose necessaria in base all'area della superficie corporea del bambino (m<sup>2</sup>). La dose è indicata in mg/m<sup>2</sup>.

### **Anziani**

Nei pazienti anziani deve essere prescritta una dose relativamente bassa a causa della riduzione della funzionalità del fegato e dei reni e della minore disponibilità di riserve di folati causate dall'età.

### **Come assumere il medicinale**

La confezione di Jylamvo contiene un flacone di medicinale con un tappo, un adattatore per flacone e una siringa dosatrice di colore bianco. Usi sempre la siringa fornita per prendere il medicinale.

I familiari o gli incaricati dell'assistenza che somministrano il medicinale devono lavarsi le mani prima e dopo aver somministrato la dose. Pulire immediatamente gli eventuali rovesciamenti. Per protezione deve indossare guanti monouso durante la manipolazione di Jylamvo.

Le donne in stato di gravidanza, in allattamento o che pianificano una gravidanza non devono manipolare il metotrexato.

In caso di contatto accidentale di Jylamvo con la pelle, gli occhi o il naso, occorre lavare la parte con acqua e sapone.

Jylamvo è per uso orale e fornito pronto per l'uso.

**Si noti che questa soluzione orale contiene 2 mg di metotrexato in una soluzione da 1 ml e che la graduazione della siringa è in ml e non in mg.**

Il metotrexato può essere assunto con o senza cibo. Quando ha assunto la sua dose, beva acqua e deglutisca per assicurarsi di avere assunto la dose intera e che non sia rimasto metotrexato nella bocca.

**Attenersi alle istruzioni seguenti per l'uso del medicinale:**

1. Indossare i guanti monouso prima della manipolazione.
2. Agitare il flacone.
3. Rimuovere il tappo dal flacone e introdurre con decisione l'adattatore nel collo del flacone.
4. Introdurre a fondo la punta della siringa dosatrice nel foro dell'adattatore.
5. Capovolgere il flacone.
6. Ritrarre LENTAMENTE lo stantuffo della siringa in modo che il medicinale sia aspirato dal flacone nella siringa finché la parte più LARGA dello stantuffo della siringa di colore bianco sia allineata con il segno nero di graduazione della siringa corrispondente alla dose necessaria. NON effettuare la misurazione in corrispondenza della punta più sottile dello stantuffo. Se si formano bolle d'aria nella siringa, ripetere l'operazione finché non sono state eliminate le bolle d'aria.
7. Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere delicatamente la siringa dall'adattatore, tenendola per il corpo anziché per lo stantuffo.
8. Confermare che la dose nella siringa sia corretta.
9. Assicurarsi che il paziente sia seduto o in piedi prima di somministrare il medicinale.
10. Inserire delicatamente la punta della siringa nella bocca del paziente e dirigerla verso la parte interna della guancia.
11. Spingere lentamente e delicatamente lo stantuffo per far defluire il medicinale all'interno della guancia. NON spingere lo stantuffo con forza né spruzzare il medicinale in fondo al cavo orale o in gola, perché può andare di traverso. Lo stantuffo deve essere ritratto delicatamente finché non scatta nella posizione iniziale.
12. Rimuovere la siringa dalla bocca del paziente.
13. Chiedere al paziente di deglutire il medicinale quindi di bere un po' d'acqua, assicurandosi che non rimanga del medicinale in bocca.
14. Rimettere il tappo al flacone lasciando l'adattatore nella sua sede. Controllare che il tappo sia ben chiuso.
15. Lavare la siringa immediatamente dopo l'uso con acqua pulita tiepida insaponata e sciacquare bene. La siringa deve essere tenuta sotto il getto di acqua corrente e lo stantuffo fatto scorrere avanti e indietro più volte finché sono state eliminate tutte le tracce di medicinale dall'interno della siringa, inclusa la punta. Lo stantuffo e il cilindro devono quindi essere separati e lavati entrambi accuratamente in acqua pulita tiepida insaponata. Successivamente devono essere sciacquati accuratamente sotto un getto di acqua corrente FREDDA, l'acqua in eccesso deve essere eliminata agitandoli prima di asciugarli con un panno di carta pulito. Lo stantuffo e il cilindro devono essere conservati in un contenitore pulito e asciutto insieme al medicinale e riassemblati prima del successivo utilizzo. Tutte le parti della siringa devono essere completamente asciutte prima di utilizzarla per la dose successiva.

Ripetere le istruzioni sopra indicate per ciascuna dose, secondo le istruzioni del medico o farmacista.

### **Se prende più Jylamvo di quanto deve**

Segua le raccomandazioni sulla dose fornite dal medico. Non cambi la dose senza avere consultato il medico.

Se pensa di avere usato troppo Jylamvo o che lo abbia fatto qualcun altro, avvisi immediatamente il medico o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Il medico deciderà se è necessario sottoporla a un trattamento.

Una dose eccessiva di metotrexato può causare gravi reazioni tossiche. I sintomi di un sovradosaggio possono includere sanguinamenti, debolezza anomala, ulcere orali, nausea, vomito, feci nere o con sangue, tosse con sangue o vomito di colore simile ai fondi di caffè e riduzione della quantità di urina. Vedere anche il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Porti con sé la confezione del medicinale e la faccia vedere al medico o in ospedale. L'antidoto specifico in caso di sovradosaggio è il calcio folinato.

### **Se dimentica di prendere Jylamvo**

Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose ma continui con la dose prescritta. Chieda consiglio al medico.

#### **Se interrompe il trattamento con Jylamvo**

Non interrompa o sospenda il trattamento con Jylamvo prima di averne parlato con il medico. Se pensa di avere un effetto indesiderato grave, contatti immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Contatti immediatamente il medico** se dovesse accorgersi di avere il respiro affannoso, difficoltà a respirare, gonfiore delle palpebre, del volto o delle labbra, un'eruzione cutanea o prurito (soprattutto in tutto il corpo).

Contatti immediatamente il medico se dovesse accorgersi di avere uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

- problemi di respirazione (i sintomi includono sensazione di malessere generale, tosse secca e irritante, fiato corto, mancanza di fiato a riposo, dolore al torace o febbre)
  - sangue nella saliva o in seguito a colpi di tosse\*
  - grave desquamazione o formazione di bolle sulla pelle
  - sanguinamenti (incluso vomito con sangue), lividi fuori dal comune o sanguinamenti dal naso
  - nausea, vomito, dolore o fastidio addominale o una grave diarrea
  - ulcere della bocca
  - feci nere o catramose
  - sangue nelle urine o nelle feci
  - macchioline rosse sulla pelle
  - febbre, mal di gola, sintomi simili a quelli dell'influenza
  - colorazione gialla della pelle (ittero) o urine scure
  - dolore o difficoltà nell'urinare
  - sete e/o minzione frequente
  - convulsioni
  - perdita di coscienza
  - vista offuscata o diminuita
  - stanchezza grave.
- \*effetto indesiderato segnalato in pazienti affetti da malattia reumatologica e trattati con metotrexato.

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati:

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- perdita di appetito, sensazione di malessere (nausea), vomito, mal di pancia, indigestione, infiammazioni e ulcere della bocca e della gola
- esami del sangue che mostrano aumento dei valori degli enzimi del fegato.

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni
- diminuzione della formazione delle cellule del sangue con riduzione del numero di globuli bianchi e/o rossi e/o delle piastrine (leucopenia, anemia, trombocitopenia)
- mal di testa, stanchezza, stordimento mentale
- infiammazione dei polmoni (polmonite) con tosse secca, fiato corto e febbre

- diarrea
- eruzioni cutanee, arrossamento della pelle, prurito.

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- linfoma (gonfiore nel collo, nell'inguine o sotto le ascelle con conseguente mal di schiena, perdita di peso o sudori notturni)
- reazioni allergiche gravi
- diabete
- depressione
- vertigini, confusione, convulsioni
- danni polmonari
- ulcere e sanguinamenti del tratto digestivo
- disturbi del fegato, diminuzione delle proteine del sangue
- orticaria, reazioni simili a ustioni solari dovute all'aumento della sensibilità della pelle alla luce solare, colorazione marrone della pelle, caduta dei capelli, aumento del numero dei noduli reumatici, fuoco di Sant'Antonio, psoriasi dolorosa, rallentamento della guarigione delle ferite
- dolore alle articolazioni o ai muscoli, osteoporosi (riduzione della massa ossea)
- malattia dei reni, infiammazioni e ulcere della vescica (con possibilità di sangue nelle urine), minzione dolorosa
- infiammazioni e ulcere della vagina.

**Raro** (può interessare fino a 1 persona su 1 000):

- una malattia del sangue caratterizzata dalla comparsa di globuli rossi molto grandi (anemia megaloblastica)
- cambiamenti di umore
- debolezza nei movimenti, anche limitata alla parte sinistra o destra del corpo
- gravi disturbi della vista
- infiammazione della membrana che avvolge il cuore, formazione di liquidi nella membrana che avvolge il cuore
- pressione sanguigna bassa, formazione di coaguli nel sangue
- tonsillite, interruzione della respirazione, asma
- infiammazione del pancreas, infiammazione del tratto digestivo, sangue nelle feci, gengive infiammate, disturbi della digestione
- epatite acuta (infiammazione del fegato)
- cambiamento del colore delle unghie, acne, macchie rosse o color porpora a causa di emorragie dei vasi sanguigni
- peggioramento della psoriasi durante il trattamento con la terapia a raggi ultravioletti
- lesioni cutanee simili a ustioni solari o alle dermatiti da radioterapia
- fratture ossee
- insufficienza renale, riduzione della quantità o assenza di urina, livelli anomali di elettroliti nel sangue
- problemi legati alla formazione dello sperma, disturbi delle mestruazioni.

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10 000):

- infezioni generali (sistemiche) virali, fungine o batteriche
- grave soppressione del midollo osseo (anemia), gonfiore delle ghiandole
- disturbi linfoproliferativi (eccessiva crescita di globuli bianchi)
- insonnia
- dolore, debolezza muscolare, cambiamenti del gusto (sapore metallico), infiammazione del rivestimento del cervello con paralisi o vomito, sensazione di intorpidimento o formicolio/minore sensibilità alla stimolazione rispetto al normale
- compromissione del movimento dei muscoli utilizzati per l'articolazione della parola, difficoltà di discorso, disturbi del linguaggio, sonnolenza, stanchezza, confusione, sensazioni di stordimento, accumulo di liquidi (edema) cerebrale, ronzio nelle orecchie
- occhi arrossati, danno alla retina dell'occhio,

- accumulo di liquido nei polmoni, infezioni polmonari
- vomito con sangue, gravi complicazioni nel tratto digestivo
- insufficienza epatica
- infezioni intorno alle unghie, distacco dell'unghia dal letto ungueale, foruncoli, dilatazione dei piccoli vasi sanguigni, danneggiamento dei piccoli vasi sanguigni della pelle, infiammazioni allergiche dei vasi sanguigni
- proteine nelle urine
- perdita del desiderio sessuale, problemi di erezione, perdite vaginali, infertilità, aumento della dimensione delle mammelle nell'uomo (ginecomastia)
- febbre.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- mutazione patologica della materia bianca del cervello (leucoencefalopatia)
  - emorragie
  - sanguinamento polmonare\*
  - arrossamento e desquamazione della cute
  - danno all'osso della mandibola/mascella (secondario all'eccessiva crescita dei globuli bianchi)
  - gonfiore.
- \*effetto indesiderato segnalato in pazienti affetti da malattia reumatologica e trattati con metotrexato.

Il metotrexato può causare la riduzione del numero di globuli bianchi e la resistenza alle infezioni può diminuire. Se dovesse avere un'infezione con sintomi come febbre e grave peggioramento delle condizioni generali di salute o febbre con sintomi di infezione locale come gola/faringe/bocca infiammata o problemi urinari, consulti immediatamente il medico. Sarà eseguita un'analisi del sangue per verificare una possibile riduzione del numero di globuli bianchi (agranulocitosi). È importante che comunichi al medico tutti i medicinali che sta usando.

Il metotrexato può causare gravi effetti indesiderati (che a volte possono essere fatali). Il medico eseguirà delle analisi per verificare eventuali cambiamenti nel sangue (ad esempio, riduzione del numero di globuli bianchi, delle piastrine, linfoma) e cambiamenti che interessano i reni e il fegato.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Jylamvo**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, preferibilmente sotto chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola in cartone e sull'etichetta dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Tenere il flacone ben chiuso per evitare il deterioramento del medicinale e ridurre il rischio di rovesciamenti accidentali.

Dopo la prima apertura del flacone, gettare il medicinale rimasto inutilizzato per oltre 3 mesi.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i medicinali citotossici. Consulti il farmacista.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Jylamvo**

Il principio attivo è metotrexato. 1 ml di soluzione contiene 2 mg di metotrexato.

Gli altri componenti sono: macrogol 400, glicerolo, aroma di arancia, sucralosio, etile paraidrossibenzoato (E214), sodio metile paraidrossibenzoato (E219), acido citrico, sodio citrato, acqua purificata. Vedere il paragrafo 2 “Jylamvo contiene etile paraidrossibenzoato e sodio metilparaidrossibenzoato”.

### **Descrizione dell'aspetto di Jylamvo e contenuto della confezione**

Jylamvo è una soluzione limpida di colore giallo. È presentato in un flacone di vetro scuro contenente 60 ml di soluzione e chiuso con un tappo a prova di bambino. Ciascuna confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone e una siringa dosatrice di colore bianco.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Oresund Pharma ApS  
Orient Plads 1  
2150 Nordhavn  
Danimarca

### **Produttore**

a Fine House S.A.  
Metaxa Ioanni 84,  
Kropia, 194 41  
Grecia

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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