

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jylamvo 2 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää kaksi milligrammaa metotreksaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 2 mg metyyliiparahydroksibentsoattia (natriumsuolana) ja 0,2 mg etyyliiparahydroksibentsoattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.
Kirkas keltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jylamvon käyttöaiheet ovat seuraavat:

Reuma- ja ihosairaudet

- Aikuispotilaiden aktiivinen nivelreuma.
- Nuorten ja vähintään 3-vuotiaiden lasten aktiivinen ja vaikea juveniili idiopaattinen polyartriitti (JIA), kun hoitovaste ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin ei ole ollut riittävä.
- Vaikea hoitoon vastaamaton psoriaasi, johon muut hoitomuodot, kuten valohoito, PUVA-hoito (psoraleeni ja UVA-säteily) ja retinoidit, eivät tehoa riittävästi, ja aikuispotilaiden vaikea nivelpsoriaasi.

Onkologia

- Aikuisten, nuorten ja vähintään 3-vuotiaiden lasten akuutin lymfoblastileukemian (ALL:n) ylläpitohoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Metotreksaattia saavat määrätä vain lääkärit, jotka ovat perehtyneet lääkevalmisteen eri ominaisuuksiin ja sen vaikutustapaan.

Annostus

Reuma- ja ihosairaudet

Tärkeä varoitus Jylamvon (metotreksaatti) annostuksesta

Reuma- tai ihosairauksien hoidossa Jylamvo-valmistetta (metotreksaatti) saa ottaa **vain kerran viikossa**. Jylamvon (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erityisen huolellisesti.

Lääkkeen määräjän on merkittävä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

Annos ja hoidon kesto määritetään yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja metotreksaatin sietokyvyn perusteella. Aktiivisen nivelreuman, vaikean juveniilin idiopaattisen artriitin, vaikean psoriaasin ja vaikean nivelpsoriaasin hoito vaatii pitkäkestoista hoitoa.

25 mg:n (12,5 ml) viikoittaista annosta ei saa ylittää. Kun annos on suurempi kuin 20 mg (10 ml) viikossa, toksisuus saattaa lisääntyä merkittävästi, etenkin luuydinlama.

Samanaikaisen foolihappolisän (5 mg kahdesti viikossa, paitsi metotreksaatin antopäivänä) käyttö on aiheellista.

Nivelreumaa sairastavien aikuisten annostus

Suosittelut aloitusannos on 7,5 mg (3,75 ml) metotreksaattia kerran viikossa. Sairauden yksilöllisen aktiivisuuden ja potilaan sietokyvyn mukaan annosta voidaan lisätä asteittain 2,5 mg:lla (1,25 ml:lla) viikossa.

Hoitovasteen voidaan odottaa näkyvän noin 4-8 viikon kuluttua.

Kun haluttu hoitotulos on saavutettu, annosta on vähennettävä asteittain pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Oireet voivat palata hoidon lopettamisen jälkeen.

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavien lasten ja nuorten annostus

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavat potilaat on aina lähetettävä lasten ja nuorten hoitoon erikoistuneeseen reumatologian yksikköön.

Suosittelu annos on 10–15 mg (5-7,5 ml) ihon pinta-alan neliometriä kohti viikossa. Hoitoon vastaamattomissa tapauksissa viikoittaista annosta voidaan lisätä 20 mg:aan (10 ml:aan) ihon pinta-alan neliometriä kohti. Jos annosta suurennetaan, myös seurannan tiheyttä on lisättävä.

Psoriaasin vaikeita muotoja sairastavien aikuisten ja nivelpsoriaasia sairastavien aikuisten annostus

Viikkoa ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa antaa potilaalle kokeiluannos 2,5–5 mg (1,25–2,5 ml), jotta voidaan havaita varhain kehittyvät haittavaikutukset.

Jos asianmukaisissa laboratoriotutkimuksissa saadaan viikon kuluttua normaalit tulokset, hoito voidaan aloittaa. Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg (3,75 ml) metotreksaattia kerran viikossa. Annosta on suurennettava vähitellen, mutta viikottainen metotreksaatti-annos ei saa yleensä ylittää 25 mg:aa. Tavanomainen annos on 10–25 mg (5–12,5 ml) kerran viikossa otettuna. Yli 20 mg:n (10 ml:n) viikkoannoksiin voi liittyä merkittävää toksisuuden lisääntymistä ja erityisesti luuydinlammaa.

Hoitovasteen voidaan yleensä odottaa näkyvän noin 4–8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitotulos on saavutettu, annosta on vähennettävä asteittain pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Määritettynä lääkkeen antopäivänä viikoittainen annos voidaan myös ottaa kerralla tai 2–3 annokseen jaettuna. Kummassakin tapauksessa annos otetaan vain kerran viikossa.

Onkologia

Annostus akuutin lymfoblastileukemian yhteydessä

Metotreksaattia käytetään pieninä annoksina akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavien vähintään 3-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten ylläpito-hoidossa osana kompleksia hoito-ohjelmaa yhdessä muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden kanssa. Hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoito-ohjelmia.

Yleisesti hyväksytyjen kerta-annosten vaihteluväli on 20–40 mg (10–20 ml) ihon pinta-alan neliometriä kohti.

Jos metotreksaattia annetaan kemoterapialääkkeiden kanssa, mahdollinen päällekkäinen toksisuus muiden lääkevalmisteiden aineosien kanssa on otettava huomioon.

Suuremmat annokset on annettava parenteraalisesti.

Pediatriset potilaat

Metotreksaattia on käytettävä pediatrisilla potilailla varoen. Hoidossa on noudatettava kulloinkin voimassa olevia lasten hoitoprotokollia (ks. kohta 4.4).

Annokset perustuvat yleensä potilaan kehon pinta-alaan, ja ylläpito-hoidossa on kyse pitkä-aikaisesta hoidosta.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Metotreksaattia on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Nivelreumaa, juveniilia artriittia, psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden annosta on mukautettava jäljempänä annettujen ohjeiden mukaisesti. Onkologisissa käyttöaiheissa on noudatettava myös julkaistuissa hoito-ohjelmissa annettuja suosituksia.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttia annettavasta annoksesta
> 60	100
30–59	50
< 30	Jylamvoa ei saa antaa.

Maksan vajaatoiminta

Metotreksaattia on annettava vain erityisen varovasti, jos lainkaan, potilaille, joilla on tai on ollut merkittävä maksasairaus etenkin, jos se johtuu tai on johtunut alkoholista. Jos bilirubiinipitoisuus on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi alle 3-vuotiailla, sillä tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa tässä potilasryhmässä.

Iäkkäät potilaat

Annoksen pienentämistä on harkittava iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla maksan ja munuaisten vähentyneen toiminnan sekä ikääntymiseen liittyvän pienen foolihappovarannon vuoksi. Lisäksi suositellaan potilaiden tiivistä seurantaa, jotta mahdolliset toksisuuden varhaiset merkit havaitaan ajoissa (ks. kohdat 4.4, 4.5, 4.8 ja 5.2).

Potilaat, joilla on patologisia nestekertymiä (keuhkopussin nestekertymä, askites)

Koska metotreksaatin puoliintumisaika saattaa pidentyä nelinkertaiseksi potilailla, joilla on patologisia nestekertymiä, annosta voi olla tarpeen pienentää, ja joissakin tapauksissa metotreksaattihoito voidaan joutua lopettamaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen pienentämisen määrä on päätettävä tapauskohtaisesti.

Antotapa

Jylamvo on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.

Lääkevalmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

Liuos toimitetaan käyttövalmiina, ja se on otettava pienen vesimäärän kanssa, jotta mahdolliset metotreksaattijäämät huuhtoutuvat pois suuontelosta.

Lääkkeen mukana toimitetaan 10 ml:n annosteluruisku, jotta määrätty annos on mahdollista mitata tarkasti (ks. pakkausseloste).

Jos lääkkeen anto suun kautta ei tehoa, vaihto parenteraaliseen antomuotoon on aiheellista. Tällöin metotreksaatti voidaan antaa injektiona lihakseen tai ihon alle, ja sitä suositellaan potilaille, joilla metotreksaatin suun kautta annettava muoto ei imeydy asianmukaisesti tai jotka eivät siedä suun kautta antoa tarpeeksi hyvin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus >5 mg/dl [85,5 µmol/l], ks. kohta 4.2)
- Alkoholien väärinkäyttö
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohta 4.2)
- Nykyiset verisairaudet, kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- Immuunipuutos
- Vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV
- Stomatiitti, suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat maha-suolikanavan haavaumat
- Imetys (katso kohta 4.6)
- Samanaikainen rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla

Lisäksi käyttöaiheita, jotka eivät liity onkologiaan, koskevat seuraavat vasta-aiheet

- Raskaus (katso kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 2 mg metotreksaattia. Annosteluruiskun mitta-asteikko on millilitroina eikä milligrammoina, joten oikean annostustilavuuden määräämisessä on oltava huolellinen. Reuma- tai ihosairauspotilaille on kerrottava yksiselitteisesti, että lääkkeen saa ottaa vain kerran viikossa, ei siis päivittäin. Metotreksaatin virheellinen käyttö voi aiheuttaa vakavia ja jopa kuolemaan johtavia haittavaikutuksia. Terveystieteiden tutkimuskeskukselle ja potilaille on annettava selvät ohjeet.

Lääkkeen määrääjän on merkittävä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että potilaat ymmärtävät, että Jylamvoa (metotreksaatti) saa ottaa vain kerran viikossa.

Potilaille on kerrottava, että on tärkeää noudattaa kerran viikossa -ohjetta.

Potilaita on seurattava asianmukaisesti hoidon aikana, jotta mahdolliset toksiset vaikutukset tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida niin varhain kuin mahdollista.

Metotreksaattia saavat sen vuoksi antaa vain sellaiset lääkärit, joilla on tietoa ja kokemusta antimetaboliiteilla annettavasta hoidosta, tai näiden lääkäreiden on valvottava sen antamista.

Potilaan erityisen tiivis seuranta on aiheellista edeltävän sädehoidon jälkeen (etenkin jos se on kohdistunut lantioon), hematopoiieettisen järjestelmän toiminnan heikentymisen yhteydessä (esimerkiksi sädehoidon tai kemoterapian jälkeen), heikentyneen yleiskunnan yhteydessä ja silloin, jos potilas on hyvin iäkäs tai hyvin nuori.

Vakavien ja jopa kuolemaan johtavien toksisten reaktioiden vuoksi hoitavan lääkärin on kerrottava potilaille lääkkeeseen liittyvistä riskeistä perusteellisesti (mukaan luettuina toksisuuden varhaiset merkit ja oireet) ja suositelluista turvallisuuteen liittyvistä toimenpiteistä. Potilaille on kerrottava, että heidän täytyy ilmoittaa lääkärille heti, jos yliannostuksen oireita ilmenee, ja että yliannostuksen oireita täytyy seurata (esimerkiksi säännöllisin laboratoriotarkastuksin).

Kun annos on suurempi kuin 20 mg (10 ml) viikossa, toksisuus saattaa lisääntyä merkittävästi, etenkin luuydinloma.

Koska metotreksaatin erittyminen on viivästynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, heitä on hoidettava erityisen huolellisesti ja vain pienillä metotreksaattiannoksilla (ks. kohta 4.2).

Metotreksaattia pitää käyttää hyvin varovasti, jos lainkaan, potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus varsinkin, jos se johtuu tai on johtunut alkoholista.

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeen, koska se vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostuksen aikana – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito keskeytetään.

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja sikiön epämuodostumia ihmisillä. Siksi lääkkeen mahdollisista vaikutuksista lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin on keskusteltava hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden kanssa (ks. kohta 4.6). Muissa kuin syöpään liittyvissä käyttöaiheissa raskauden mahdollisuus on varmuudella suljettava pois esimerkiksi raskaustestillä ennen Jylamvon käyttöä. Jos hoitoa annetaan sukupuolikypsille naisille, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen.

Ehkäisyä koskeva ohjeistus miehille, ks. kohta 4.6.

Suosittelut tutkimukset ja turvallisuuteen liittyvät toimenpiteet

Ennen hoidon aloittamista tai sen aloittamista uudelleen toipumisvaiheen jälkeen

Täydellinen verenkuvakuva sisältäen erittelylaskennan ja verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkojen röntgenkuva sekä munuaisten toimintakokeet. Tuberkuloosi sekä hepatiitti B ja C on suljettava pois, mikäli se on kliinisesti aiheellista.

Hoidon aikana

Jäljempänä luetellut kokeet on otettava viikoittain kahden ensimmäisen viikon aikana ja sitten joka toinen viikko kuukauden ajan. Sen jälkeen kokeet on otettava leukosyyttiarvon ja potilaan tilan vakauden mukaan vähintään kerran kuussa seuraavien kuuden kuukauden aikana ja sitten vähintään joka kolmas kuukausi.

Seurannan lisäämistä on harkittava annoksen suurentamisen yhteydessä. Varsinkin iäkkäitä potilaita on seurattava lyhyin väliajoin toksisuuden varhaisten merkkien varalta (ks. kohta 4.2).

- Suun ja kurkun tutkimus limakalvomuutuosten varalta.
- Täydellinen verenkuvakuva sisältäen erittelylaskennan ja verihiutaleet. Metotreksaatin indusoima hematopoieettinen suppressio voi ilmetä äkillisesti myös turvallisina pidettyjen annosten yhteydessä. Jos leukosyyttien tai verihiutaleiden määrä vähenee vakavasti, hoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen tukihoido on aloitettava. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärille kaikista infektiosta viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) käyttävien potilaiden verenkuvaa ja verihiutaleiden määrää on seurattava tiiviisti.
- Maksan toimintakokeet - erityistä huomiota on kiinnitettävä maksatoksisuuden esiintymiseen. Hoitoa ei saa aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa tai biopsioissa ilmenee jotakin poikkeavaa tai jos sellaista kehittyy hoidon aikana. Poikkeavien arvojen pitäisi palautua normaaliksi kahden viikon kuluessa, jonka jälkeen hoitoa voidaan jatkaa lääkärin harkinnan perusteella.

Seerumin maksaentsyymiarvojen testaus Noin 13–20 prosentilla potilaista esiintyy väliaikaista transaminaasiarvojen kaksin- tai kolminkertaistumista. Pysyvästi poikkeavat maksaentsyymiarvot ja/tai seerumin albumiinipitoisuuden pieneneminen voivat viitata vakavaan hepatotoksisuuteen. Reumaan liittyvissä käyttöaiheissa ei ole sellaista näyttöä, joka tukisi maksabiopsioiden käyttöä hepatotoksisuuden seurannassa. Psoriaasipotilailla maksabiopsian tarve ennen hoitoa ja sen aikana on kiistanalaista.

Lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta voidaan määrittää, ovatko sarjoittaiset maksan toimintakokeet tai tyypin III kollageenin propeptidimääritykset asianmukaiset hepatotoksisuuden havaitsemiseksi. Sen arvioinnissa pitäisi voida erotella potilaat, joilla ei ole riskitekijöitä, niistä potilaista, joilla on riskitekijöitä. Niitä ovat esimerkiksi aiempi alkoholin liikkakäyttö, maksaentsyymiarvojen pysyvä kohoaminen, sairastettu maksasairaus, perinnöllinen maksasairaus suvussa, diabetes mellitus, lihavuus ja aiempi huomattava altistuminen hepatotoksille lääkevalmisteille tai kemikaaleille sekä pitkäaikainen metotreksaattihoito tai vähintään 1,5 gramman kumulatiivinen kokonaisannos.

Jos maksaentsyymiarvot ovat jatkuvasti koholla, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Tämän lääkevalmisteen maksaan kohdistuvien mahdollisten myrkyllisten vaikutusten vuoksi metotreksaattihoitoa ei tulisi käyttää muita hepatotoksisia lääkevalmisteita, ellei se ole *täysin välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä on vältettävä tai vähennettävä (ks. kohta 4.5). Muita hepatotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) samanaikaisesti käyttävien potilaiden maksaentsyymiarvoja on seurattava tiiviisti. Sitä on harkittava myös annettaessa hematotoksisia lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta sairastavien potilaiden hoito edellyttää erityistä tarkkaavaisuutta, koska on yksittäisiä tapauksia, joissa potilaalle on kehittynyt maksakirroosi ilman, että transaminaasiarvot olisivat kohonneet metotreksaattihoitoa aikana.

- *Munuaisten toimintaa* on seurattava munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla. Jos seerumin kreatiinipitoisuus lisääntyy, annosta on pienennettävä. Jos kreatiinipuhdistuma on alle 30 ml/min, metotreksaattihoitoa ei saa antaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, metotreksaattihoitoa keskisuurilla ja suurilla annoksilla ei saa aloittaa. Virtsan alkaloitumista on testattava toistuvien pH-kokein (arvo suurempi tai yhtä suuri kuin 6,8) vähintään ensimmäisten 24 tunnin ajan metotreksaattihoitoa aloittamisen jälkeen.

- *Hengityselinten tutkimus* – potilaita on seurattava keuhkojen toimintahäiriöiden varalta, ja keuhkojen toimintakokeet on tarvittaessa tehtävä. Metotreksaattihoitoa aikana ilmaantuvat keuhkoihin liittyvät oireet (etenkin kuiva limaa irrottamaton yskä) tai epäspesifi keuhkotulehdus voivat olla merkkejä mahdollisesta vakavasta vauriosta, ja ne edellyttävät hoidon lopettamista ja huolellista seuranta. Vaikka kliininen kuva vaihtelee, metotreksaattijohtuvista keuhkosairauksista kärsivillä potilailla on yleensä kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai hypoksemiaa. Keuhkojen röntgenkuva on otettava, jotta infektio voidaan sulkea pois. Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkokuumetta, johon liittyy veren eosinofiliaa, voi esiintyä, ja myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Potilaille on kerrottava keuhkokuumeen riskistä, ja heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy jatkuva yskä tai jatkuvaa hengenahdistusta.

Lisäksi on raportoitu keuhkojen alveolaarisesta verenvuodosta käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja niihen liittyvissä käyttöaiheissa. Se saattaa liittyä myös verisuonitulehdukseen ja muihin komorbiditeetteihin. Kun keuhkojen alveolaarisesta verenvuotoa epäillään, on harkittava välittömiä tutkimuksia diagnoosin vahvistamiseksi.

Metotreksaattihoito on lopetettava potilailta, joilla on keuhkoihin liittyviä ongelmia, ja heidät on tutkittava viipymättä (keuhkoröntgen mukaan luettuna) infektion ja kasvainten

poissulkemiseksi. Jos epäillään metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoitoa saa aloittaa uudestaan.

Keuhko-oireet edellyttävät nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoidon lopettamista. Metotreksaatin aiheuttamat keuhkosairaudet, kuten keuhkotulehdus, voivat kehittyä äkkiä ja milloin tahansa hoidon aikana. Ne eivät aina parane kokonaan, ja niitä on jo havaittu aiheutuvan kaikilla annoksilla (myös pienillä annoksilla, joiden suuruus on 7,5 mg (3,75 ml) viikossa).

Metotreksaattihoidon aikana voi ilmaantua myös opportunistisia infektioita, kuten Pneumocystis jiroveci -keuhkokuume, ja ne voivat olla hengenvaarallisia. Jos potilaalle kehittyy keuhko-oireita, Pneumocystis jiroveci -keuhkokuumeen mahdollisuus on otettava huomioon.

Erityistä huolellisuutta vaativat potilaat, joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt.

Erityisen huolellinen on oltava myös inaktiivisten kroonisten infektioiden (esimerkiksi herpes zosterin, tuberkuloosin, hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n) yhteydessä, koska näiden infektioiden aktivoituminen on mahdollista.

Munuaisten vajaatoiminta ja potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski

Koska metotreksaatti poistuu pääasiassa munuaisten kautta, pitoisuuden suurenemista voidaan olettaa esiintyvän munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, ja se voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin. Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa (esimerkiksi iäkkäillä potilailla), potilasta on seurattava normaalia lyhyemmin väliajoin. Näin on tehtävä erityisesti silloin, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminoitumiseen tai jotka voivat aiheuttaa munuaisvaurioita (esimerkiksi ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet) tai heikentää hematopoiesia.

Jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten toimintahäiriöitä, lievä vajaatoiminta mukaan luettuna, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Myös kuivuminen voi lisätä metotreksaatin toksisuutta.
(Ks. munuaisten toiminnan seuranta)

Immuunijärjestelmä

Immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksensa vuoksi metotreksaatti saattaa heikentää rokotusten tehoa ja vaikuttaa immunologisten kokeiden tuloksiin. Potilaalle ei tule antaa samanaikaisesti rokotetta, joka sisältää eläviä viruksia.

Pahanlaatuiset lymfoomat

Potilaille, joita hoidetaan pieniannoksisella metotreksaatilla, voi kehittyä pahanlaatuisia lymfoomia, jolloin hoito on lopetettava. Jos lymfoomat eivät häviä itsekseen, on aloitettava sytotoksinen hoito.

Keuhkopussin nestekertymät tai askites

Keuhkopussin nestekertymät tai askites on tyhjennettävä ennen metotreksaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai stomatiitti

Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai stomatiitti, voivat lisätä toksisuutta, koska vaikuttavan aineen pitoisuus kasvaa. Tällöin metotreksaattihoito on lopetettava, kunnes oireet ovat hävinneet.

On tärkeää, että vaikuttavan aineen pitoisuuden suureminen määritetään 48 tunnin kuluessa hoidossa, sillä muutoin voi ilmetä korjautumaton metotreksaattitoksisuus.

Ripuli ja haavainen stomatiitti voivat olla merkkejä toksisista vaikutuksista ja edellyttää hoidon lopettamista. Muutoin voi kehittyä verenvuotoinen suolitulehdus ja kuolemaan johtava suolen puhkeaminen. Jos verioksentelua, mustia ulosteita tai veriulosteita ilmaantuu, hoito on lopetettava.

Foolihappolisä

Jos akuuttia metotreksaattitoksisuutta ilmaantuu, potilas saattaa tarvita foliinihappohoitoa. Nivelreuma- tai psoriaasipotilailla foolihappo- tai foliinihappolisä saattaa vähentää metotreksaattitoksisuutta, joka aiheuttaa esimerkiksi maha-suolikanavan oireita, stomatiittia, kaljuuntumista ja maksaentsyymiarvojen kohoamista.

On suositeltavaa tarkistaa B12-vitamiinin pitoisuus ennen foolihappolisän aloittamista etenkin yli 50-vuotiailla aikuisilla, sillä foolihapon saanti voi peittää B12-vitamiinin puutoksen.

Vitamiinivalmisteet

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät valmisteet saattavat heikentää metotreksaatin tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ihotulehdus ja auringonpolttama

Säteilyn aiheuttama ihotulehdus ja auringonpolttama voi ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (uusiutuvat reaktiot). Psoriaattiset leesiot voivat pahentua samanaikaisen UV-säteilyn ja metotreksaattihoidon aikana.

Ihoon kohdistuva toksisuus

Metotreksaatin kerta-annoksista tai useammista annoksista on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtavia dermatologisia reaktioita, mukaan luettuina toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Enkefalopatia/leukoencefalopatia

Koska metotreksaattilla hoidetuilla syöpäpotilailla on esiintynyt enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa, sitä ei voida sulkea pois myöskään niiltä potilailta, joita hoidetaan muiden kuin syöpään liittyvien käyttöaiheiden vuoksi.

Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää natriummetyyliiparahydroksibentsoaattia (E219) ja etyyliiparahydroksibentsoaattia (E214). Se voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viiveellä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin välisen yhteisvaikutuksen riski on otettava huomioon potilailla, joiden metotreksaattiannos on pieni, etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Jos yhdistelmähoito on tarpeen, verenkuvaa ja munuaisten toimintaa on seurattava. Varovaisuuteen on syytä, jos ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ja metotreksaattia annetaan 24 tunnin kuluessa, sillä tällöin metotreksaatin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, jolloin myös toksisuus lisääntyy. Eläinkokeet osoittivat, että salisyylihappoa sisältävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden anto vähensi metotreksaatin tubulaarista erittymistä, jolloin sen toksiset vaikutukset tehostuivat. Sen sijaan kliinisissä tutkimuksissa, joissa nivelreumaa sairastaville potilaille annettiin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ja salisyylihappoa, ei havaittu haittavaikutusten lisääntymistä. Nivelreuman hoitoa näillä lääkevalmisteilla voidaan jatkaa pieniannoksisen metotreksaattihoidon aikana, mutta vain tiiviissä lääkärin valvonnassa.

Potilaita, jotka käyttävät mahdollisesti hepatotoksisia lääkevalmisteita (esimerkiksi leflunomidia, atsatiopriinia, sulfasalasiinia ja retinoideja) metotreksaattihoidon aikana, on seurattava tiiviisti hepatotoksisuuden lisääntymisen varalta. Alkoholin käyttöä on vältettävä metotreksaattihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Säännöllinen alkoholinkäyttö ja muiden hepatotoksisten lääkevalmisteiden ottaminen lisäävät metotreksaatin hepatotoksisten haittavaikutusten todennäköisyyttä. Muiden hematotoksisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi metamitsolin) käyttö lisää metotreksaatin vakavien hematotoksisten haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Metotreksaatin, antikonvulsanttien (metotreksaatin pienentynyt seerumipitoisuus) ja 5-fluorourasiilin (5-fluorourasiilin pidentynyt puoliintumisaika) väliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset on pidettävä mielessä.

Salisylaattit, fenyylibutatsoni, difenyylihydantoiini (= fenytoiini), barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, ehkäisytabletit, tetrasykliinit, amidopyriini johdannaiset, sulfonamidit, tiatsididiureetit, suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, doksorubiini ja p-aminobentsoehappo syrjäyttävät metotreksaatin seerumin albumiiniin sitoutumisesta. Tällöin biologinen hyötyosuus ja siten myös toksisuus lisääntyy (epäsuora annoksen suureneminen).

Myös probenesidi ja heikot orgaaniset hapot voivat vähentää metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja aiheuttaa näin annoksen suurentumisen epäsuorasti.

Antibiootit, kuten penisilliinit, glykopeptidit, sulfonamidit, siprofloksasiini ja kefalotiini, voivat yksittäisissä tapauksissa vähentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, jolloin seerumin metotreksaattipitoisuus voi lisääntyä, ja myös hematologista ja maha-suolikanavaan kohdistuvaa toksisuutta voi esiintyä.

Suun kautta otettavat antibiootit, kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja suolistosta imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit, voivat vähentää metotreksaatin imeytymistä suolistossa tai häiritä enterohepaattista kiertoa estämällä suolistoflooran toimintaa tai suppressoimalla bakteerimetabolialia.

Jos potilasta hoidetaan (tai on aiemmin hoidettu) lääkevalmisteilla, joilla voi olla luuytimeen kohdistuvia haittavaikutuksia (esimerkiksi sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini), hematopoeettisten häiriöiden mahdollisuus on otettava huomioon.

Samanaikainen hoito lääkevalmisteilla, jotka voivat aiheuttaa foolihapon puutosta (kuten sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli), voivat lisätä metotreksaattitoksisuutta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös niiden potilaiden kanssa, joilla on todettu foolihapon puutos.

Sen sijaan foliinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden tai foolihappoa tai sen johdannaisia sisältävien vitamiinivalmisteiden anto samanaikaisesti saattaa heikentää metotreksaatin tehoa.

Metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi tehostaa metotreksaatin vaikutusta, koska sulfasalatsiini estää foolihapon synteesiä. Tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä, joskin sitä havaittiin useissa tutkimuksissa vain yksittäisillä potilailla.

Siklosporiini voi lisätä metotreksaatin tehoa ja toksisuutta. Yhdistelmän käyttöön liittyy liiallisen immunosuppression ja lymfoproliferaation riski.

Dityppioksidin käyttö lisää metotreksaatin vaikutusta folaatin metaboliaan, mikä aiheuttaa lisääntynyttä toksisuutta, kuten vaikeaa ennakoimatonta myelosuppressiota, stomatiittia ja neurotoksisuutta intratekaalisen annon yhteydessä. Vaikka vaikutusta voidaankin vähentää antamalla potilaalle kalsiumfolinaattia, samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikainen antaminen voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia: metotreksaatin ja omepratsolin samanaikainen anto on aiheuttanut metotreksaatin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation viivästymistä. Yhdessä tapauksessa, jossa metotreksaattiin yhdistettiin pantopratsolia, 7-hydroksimetotreksaatti-nimisen metaboliitin eliminoituminen munuaisten kautta estyi, ja tästä aiheutui lihaskipuja ja vilunväristyksiä.

Prokarbatsiinin käyttäminen suuriannoksen metotreksaattihoidon aikana lisää munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä.

Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvin, kofeiinipitoisten juomien, mustan teen) runsasta käyttöä on vältettävä metotreksaattihoidon aikana, koska metotreksaatin vaikutus voi heikentyä metotreksaatin ja metyyliksantiinien adenosinireseptoreihin kohdistuvan yhteisvaikutuksen vuoksi.

Metotreksaatin ja leflunomidin yhdistelmähoito saattaa lisätä pansytopenian riskiä.

Yhdistelmähoitoa metotraksaatilla ja immuunivastetta muuntavilla lääkevalmisteilla on käytettävä

varoen etenkin ortopedisten leikkausten yhteydessä, sillä niissä infektioriski on suuri.

Kolestyramiini voi lisätä metotreksaatin poistumista muuten kuin munuaisten kautta, sillä se häiritsee enterohepaattista kiertoa.

Metotreksaatin puhdistuman viivästyminen on otettava huomioon muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden yhteydessä.

Metotreksaatin käytön aikainen sädehoito voi lisätä pehmytkudos- tai luunekroosin riskiä.

Metotreksaatti voi pienentää teofylliinin puhdistumaa. Samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana on siksi seurattava seerumin teofylliinipitoisuutta.

Merkaptopuriinin ja metotreksaatin samanaikainen anto voi lisätä merkaptopuriinin biologista hyötyosuutta, mahdollisesti johtuen merkaptopuriinin metabolian estymisestä.

Koska metotreksaatilla voi olla immuunijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia, se voi vääristää rokotteiden tehoa ja koetuloksia (immuunireaktion arvioimiseen tarkoitettujen immunologiset toimenpiteet). Metotreksaattihoidon aikana samanaikaista rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja tehokasta ehkäisyä on käytettävä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista sukukypsässä iässä oleville naisille on kerrottava metotreksaatin käyttöön liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on varmuudella suljettava pois asianmukaisin toimin esim. raskaustestillä. Hoidon aikana raskaustestejä toistetaan kliinisen tarpeen mukaisesti (esim. ehkäisytaun jälkeen). Hedelmällisessä iässä oleville naisille on annettava neuvontaa raskauden ehkäisystä ja suunnittelusta.

Miesten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Metotreksaatti on osoitettu eläinkokeissa genotoksiseksi, eikä genotoksisia vaikutuksia siittiösoluihin voida täysin sulkea pois. Rajallisen kliinisen näytön perusteella ei ole kohonnutta riskiä epämuodostumista tai keskenmenosta, kun isä on altistunut matala-annoksille metotreksaatille (alle 30 mg [15 ml] viikossa). Korkeammilla annoksilla tiedot eivät riitä arvioimaan epämuodostumien ja keskenmenon riskejä isän altistumisen jälkeen.

Varoimenpiteinä seksuaalisesti aktiivisten miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä miespotilaan hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan metotreksaatin lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana tai 6 kuukauteen metotreksaatin lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana käyttöaiheissa, jotka eivät ole onkologisia (katso kohta 4.3). Jos metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen ilmenee raskaus, potilasta on neuvottava hoitoon liittyvän lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskin suhteen, ja on tehtävä ultraäänitutkimuksia normaalin sikiökehityksen varmistamiseksi. Eläinkokeissa metotreksaatti on osoittautunut olevan lisääntymistoksinen etenkin raskauden ensimmäisellä kolmanneksella (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisille; sen on ilmoitettu aiheuttavan sikiökuolemia, keskenmenoja ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia (esim. kalloon ja kasvoin, sydän-verenkiertojärjestelmään, keskushermostoon ja raajoihin liittyviä) epämuodostumia).

Metotreksaatti on ihmiselle voimakkaasti teratogeeninen, ja raskaudenaikaisessa altistuksessa siihen liittyy kohonnut spontaanien keskenmenojen, sikiöaikaisen kasvun rajoittumisen ja synnynnäisten

epämuodostumien riski.

- Spontaaneista keskenmenoista on ilmoitettu 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka altistuivat matala-annoksiselle metotreksaattihoidolle (alle 30 mg [15 ml] viikossa) verrattuna raportoituun 22,5 %:iin samaa sairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.
- Vakavia synnynnäisiä vikoja esiintyi 6,6 %:lla elävänä syntyneistä lapsista naisilla, jotka olivat altistuneet raskauden aikana matala-annoksiselle metotreksaattihoidolle (alle 30 mg [15 ml] viikossa) verrattuna noin 4 %:iin elävänä syntyneistä lapsista naisilla, joilla oli sama sairaus ja joita hoidettiin muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

Tietoa ei ole riittävästi raskaudenaikaisesta metotreksaattialtistuksesta suuremmalla annoksella kuin 30 mg (15 ml) viikossa, mutta odotettavasti spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien määrä on suurempi, erityisesti onkologisissa käyttöaiheissa tavanomaisesti käytetyillä annoksilla.

Kun metotreksaattihoito lopetettiin ennen hedelmöitymistä, normaaleja raskauksia on ilmoitettu.

Onkologisissa käyttöaiheissa metotreksaattia ei pitäisi antaa raskauden aikana, varsinkaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Jokaisessa tapauksessa on punnittava yksilöllisesti hoidon hyöty ja sikiölle mahdollisesti koituva riski. Jos lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi ottaessaan metotreksaattia, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä.

Imetys

Koska metotreksaatti kulkeutuu rintamaitoon ja voi aiheuttaa toksisuutta imetettävälle lapsille, hoito on vasta-aiheista imetysvaiheen ajan (ks. kohta 4.3). Jos metotreksaatin käyttö olisi tarpeen imetysvaiheen aikana, imetys on lopetettava ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin ja voi heikentää hedelmällisyyttä. Ihmisillä metotreksaatin on raportoitu aiheuttavan oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Nämä vaikutukset näyttävät useimmissa tapauksissa olevan korjautuvia hoidon keskeyttämisen jälkeen. Onkologisissa käyttöaiheissa raskautta suunnittelevia naisia kehoitetaan ottamaan yhteyttä perinnöllisyysneuvontaan, mikäli mahdollista ennen hoidon aloittamista, koska metotreksaatti voi olla genotoksinen korkeammilla annoksilla. Miesten on selvitettävä sperman tallettamisen mahdollisuus ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metotreksaatilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska keskushermostoon kohdistuvia häiriöitä, kuten väsymystä, huimaukskohtauksia tai uneliaisuutta, voi esiintyä hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisesti haittavaikutusten ilmaantumisen ja vakavuuden katsotaan olevan annokseen liittyviä.

Antineoplastisessa hoidossa luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus ovat metotreksaatin pääasialliset annosta rajoittavat toksiset vaikutukset. Näiden reaktioiden vakavuus määräytyy metotreksaatin annoksen, käyttötavan ja käytön keston perusteella. Limakalvotulehdus ilmaantuu yleensä noin 3–7 päivän kuluessa metotreksaatin antamisesta, leukopenia ja trombosytopenia muutamaa päivää myöhemmin. Potilailla, joiden eliminaatiomekanismit eivät ole heikentyneet, luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus paranevat yleensä 14–28 päivän kuluessa.

Metotreksaatin vakavimpia haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio, keuhkoihin kohdistuva toksisuus, hepatotoksisuus, munuaistoksisuus, neurotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Metotreksaatin yleisimpiä (hyvin yleisiä) havaittuja haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan häiriöt (kuten stomatiitti, ruuansulatushäiriöt, mahakipu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus) ja maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset (esimerkiksi alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) sekä bilirubiinin ja alkaalisen fosfataasin poikkeavat arvot). Muita yleisesti esiintyviä (yleisiä) haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalinen keuhkorakkulatulehdus/pneumoniitti johon liittyy usein eosinofiliaa, suun haavaumat, ripuli, eksanteema, punoitus ja kutina.

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vakavuus määräytyvät metotreksaatin annostuksen ja antotiheyden mukaan. Koska vakavia haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, on välttämätöntä, että hoitava lääkäri seuraa potilaita tiiviisti (ks. kohta 4.4).

Useimmat haittavaikutukset korjaantuvat, jos ne havaitaan varhain. Jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy, joko annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin vastatoimiin (ks. kohta 4.9). Metotreksaattihoidon saa aloittaa uudelleen vain erityistä varovaisuutta noudattaen, kun hoidon tarve on arvioitu huolellisesti. Myös mahdollista toksisuuden uusiutumista on seurattava erittäin tarkkaavaisesti.

Taulukko haittavaikutuksista

Taulukon esiintymistiheydet on määritetty MedDRA-tietokannan käytäntöjen mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	-	Infektiot	Opportunistiset infektiot (joskus kuolemaan johtavia)	Herpes zoster	Sepsis Sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot	Nokardi- oosi, histo- plasma ja kryptoko- kin aiheuttama mykoosi, yleistynyt herpes simplex
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	-	-	Lymfooma ¹	-	-	-
Veri- ja imukudos	-	Leukosytopenia, trombositopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoiieettiset häiriöt	Megaloblastinen anemia	Luuydinlama (vakavat tapaukset), aplastinen anemia, lymfoproliferatiivinen häiriö ² , eosinofilia,	Verenvuoto

					neutropenia, lymfadenopatia	
Immuunijärjestelmä	-	-	Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, kuume vilunväreet	-	Immunosuppressio, allerginen vaskuliitti (vakava toksinen oire), Hypogammaglobulinemia	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	-	-	Diabetes mellitus	-	-	-
Psyykkiset häiriöt	-	-	Masennus	Mielialanvaihtelut	Unettomuus	-
Hermosto	-	Päänsärky, väsymys, uneliaisuus	Kouristukset, huimaus, sekavuus	Hemipareesi, pareesi	Aivoturvotus, akuutti aseptinen aivokalvontulehdus, johon liittyy aivokalvo-oireistoa (halvaus, oksentelu), letargia, ohimenevät lievät kognitiiviset toimintahäiriöt, psykoosit, afasia, kipu, lihasheikkous tai raajojen parestesia, makuaistin häiriöt (metallinen maku), ärtymys, dysartria, epätavalliset tuntemukset kallossa, tinnitus	Enkefalopatia/ Leukoencefalopatia
Silmät	-	-	-	Vakavat näköhäiriöt	Retinopatia, sidekalvotulehdus	-
Sydän	-	-	-	Sydänpussitulehdus, sydänpussin nestekertymä, sydänpussin tamponaatio	-	-
Verisuonisto	-	-	-	Tromboemboliset reaktiot (mukaan luettuina valtimo- ja aivotromboosi, laskimontukkotulehdus, syvä laskimotukos, verkkokalvon laskimotromboosi, keuhkoembolia), hypotensio	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	Interstitiaalinen keuhkorakkulatulehdus/keuhkokuume (voi johtaa kuolemaan)	Keuhkofibroosi	Hengityshalvaus, keuhkoastman kaltaiset oireet, kuten yskä, hengenahdistus ja patologiset muutokset keuhkojen toimintakokeissa, nielutulehdus	Pneumocystis jiroveci -keuhkokuume ja muut keuhkoinfektiot, keuhkohtaumatauti, keuhkopussin nestekertymä	Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto ³
Ruoansulatus-	Ruokahalutto	Ripuli	Maha-	Haimatulehdus,	Koolonin toksinen	-

elimistö	muus, pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, suun ja kurkun limakalvojen tulehdus ja haavautumin en, stomatiitti, dyspepsia		suolikanavan haavaumat ja verenvuoto	suolitulehdus, imeytymishäiriöt, mustat veriulosteet, ientulehdus	laajentuma, verioksentelu	
Maksa ja sappi	Maksaentsyymien miarvojen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaalinen fosfataasi ja bilirubiini) kohoaminen	-	Rasvamaksa, maksafibroosi ja -kirroosi, seerumin albumiinipitoi- suuden pieneneminen	Akuutti hepatiitti ja hepatotoksisuus	Akuutti maksan degeneraatio, maksan vajaatoiminta, kroonisen hepatiitin aktivoituminen,	hepatiitti ja maksan vajaatoi- minta ⁴
Iho ja ihonalainen kudos	-	Punoitus, eksanteema, kutina	Vakavat toksiset oireet: vaskuliitti, herpeksen kaltaiset ihottumat, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), reumakyhmyjen lisääntyminen, psoriaasiläiskien kivuliaat eroosiot, valoherkkyys, ihon pigmentin lisääntyminen, hiustenlähtö, haavojen paranemisen hidastuminen, nokkosihottuma	Kynsien värimuutosten lisääntyminen, kynsien irtoaminen, akne, petekiat, mustelmat, monimuotoinen punavihoittuma, ihon erytematoottisten oireiden puhkeaminen, psoriaasileesiot voivat pahentua samanaikaisen UVA-hoidon vuoksi, säteilydermatiitti ja auringonpoltama voivat uusiutua	Akuutti kynnenvierustulehdus, furunkuloosi, teleangiektasia, hikirauhastulehdus	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	-	Osteoporoosi, nivelpipu, lihaskipu,	rasitusmurtuma	-	Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisiin sairauksiin liittyvä)
Munuaiset ja virtsatiet	-	-	Nefropatia Virtsarakon tulehdus ja haavaumat (mahdollisesti verivirtsaisuus), dysuria	Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, atsotemia	Valkuaisvirtsaus	-
Sukupuolieli- met ja rinnat	-	-	Emätintulehdus ja -haavaumat	Oligospermia, kuukautishäiriöt	Hedelmättömyys seksuaalinen haluttomuus, impotenssi, emätinvuoto, gynekomastia	-

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	-	-	-	-	Kuume	-
---	---	---	---	---	-------	---

¹ Voi parantua - ks. kohta 4.4.

² Lymfooma/lymfoproliferatiiviset sairaudet: yksittäisiä tapauksia lymfoomasta ja muista lymfoproliferatiivisista sairauksista on raportoitu; useassa tapauksessa ne lievenivät, kun metotreksaattihoito keskeytettiin.

³ On raportoitu käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja siihen liittyvissä käyttöaiheissa

⁴ Ks. maksabiopsiaa koskevat huomautukset kohdasta 4.4.

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vakavuusasteen oletetaan olevan samoja kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Oraalisen yliannostuksen oireet kohdistuvat pääasiassa hematopoeettiseen järjestelmään ja maha-suolikanavaan.

Oireita ovat leukosytopenia, trombosytopenia, anemia, pansytopenia, neutropenia, luuydinsuppressio, limakalvotulehdus, stomatiitti, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto.

Yliannostustapauksia on ilmoitettu, ja joskus ne ovat johtaneet kuolemaan, kun suun kautta otettava metotreksaatti on otettu virheellisesti päivittäin eikä kerran viikossa. Näissä tapauksissa yleisesti ilmoitettuja oireita ovat olleet hematologiset ja maha-suolikanavan reaktiot.

Sepsiksestä, septisestä sokista, munuaisten vajaatoiminnasta ja aplastisesta anemiasta johtuvia kuolemantapauksia on ilmoitettu.

Yliannostuksen hoito

Kalsiumfolinaatti on vasta-aine, jolla metotreksaatin haitalliset myrkylliset vaikutukset neutraloidaan. Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa potilaalle on annettava kalsiumfolinaattia annos, joka on yhtä suuri tai suurempi kuin haitallinen metotreksaattiannos, laskimoon tai lihakseen tunnin kuluessa ja antamista on jatkettava, kunnes metotreksaatin seerumipitoisuus on alle 10^{-7} mol/l.

Suuren yliannostuksen yhteydessä nesteytys ja virtsan alkalointi voi olla tarpeen, jotta estetään metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostuminen munuaistiehyisiin. Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin ei ole osoitettu lisäävän metotreksaatin eliminoitumista. On ilmoitettu, että metotreksaatin tehokas puhdistuma saavutetaan akuutilla jaksoittaisella hemodialyysillä, jossa käytetään high flux -dialyysiaattoria.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antimetaboliitit, foolihappoanalogit, ATC-koodi: L01BA01

Vaikutusmekanismi

Metotreksaatti on foolihapon antagonistit, joka antimetaboliittina kuuluu sytotoksisten vaikuttavien

aineiden luokkaan. Se vaikuttaa estämällä dihydrofolaatireduktaasi-nimistä entsyymiä kompetitiivisesti, jolloin DNA:n synteesi estyy.

Tähän mennessä ei ole pystytty selvittämään, johtuuko metotreksaatin teho psoriaasin, nivelpsoriaasin ja kroonisen moniniveltulehduksen hoidossa tulehdusta estävästä vai immunosuppressiivisesta vaikutuksesta tai missä määrin metotreksaatin aiheuttama solunulkoisen adenosiinin pitoisuus tulehduskohdissa vaikuttaa siihen.

Erittäin proliferoiva kudos, kuten pahanlaatuiset solut, luuydin, sikiösolut, ihon epiteeli ja limakalvo, ovat yleensä muita kudoksia herkempiä tälle metotreksaatin vaikutukselle. Solun proliferaatio on yleensä voimakkaampaa pahanlaatuisissa kasvaimissa kuin normaalissa kudoksessa, ja sen vuoksi metotreksaatti hidastaa pahanlaatuisien kasvaimien kasvua, mutta se ei aiheuta pysyviä muutoksia normaaliin kudokseen.

Psoriaasissa epiteelin solujen proliferaatio on selvästi kiihtyneempää kuin normaalilla iholla. Tämä solujen proliferoitumisnopeuden ero on lähtökohta metotreksaatin käytölle erittäin vaikean yleistyneen vaikeahoitoisen psoriaasin ja nivelpsoriaasin hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta. Kun metotreksaattia käytetään pieninä annoksina (7,5–80 mg/m² ihon pinta-alaa kohti), sen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 70 prosenttia, mutta huomattava yksilöiden välinen ja yksilökohtainen vaihtelu on mahdollista (25–100 prosenttia). Seerumin huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa.

Lasten nivelreumaa sairastavilla potilailla (ikäjakauma 2,8–15,1 vuotta) tehdystä satunnaistetusta tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan suun kautta annetun metotreksaatin biologinen hyötyosuus oli suurempi, kun se otettiin tyhjään mahaan. Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla metotreksaatin annosnormalisoitu pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) lisääntyi lasten iän mukaan, ja se oli pienempi kuin aikuisilla. Sen sijaan ikä ei vaikuttanut metaboliitti 7-hydroksimetotreksaatin annosnormalisoituun AUC-arvoon.

Jakautuminen

Metotreksaatti sitoutuu noin 50-prosenttisesti seerumin proteiineihin. Jakautumisen jälkeen se kerääntyy pääasiassa maksaan, munuaisiin ja pernaan polyglutamaatteina, jotka voivat säilyä elimistössä viikkoja tai kuukausia.

Keskimääräinen puoliintumisaika on 6–7 tuntia, mutta siinä voi olla huomattavaa vaihtelua (3–17 tuntia). Puoliintumisaika voi pidentyä nelinkertaiseksi potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (keuhkopussin nestekertymä, askites).

Biotransformaatio

Noin 10 prosenttia annetusta metotreksaattiannoksesta metaboloituu maksan kautta. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

Eliminaatio

Metotreksaatti poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta glomerulussuodatuksessa ja erittymällä aktiivisesti proksimaalisen tiehyeen kautta. Noin 5–20 prosenttia metotreksaatista ja 1–5 prosenttia 7-hydroksimetotreksaatista poistuu sapen kautta. Enterohepaattinen kierto on korostunut.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla eliminaatio on selvästi hidastunut. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentyykö eliminaatio maksan vajaatoimintapotilailla.

Metotreksaatti läpäisee veri-istukkaesteen rotilla ja apinoilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Hiirillä, rotilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaistoksisuuden tutkimuksissa havaittuja toksisia vaikutuksia olivat maha-suolikanavan vauriot, luuydinsuppressio ja hepatotoksisuus.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Pitkäaikaiset rotilla, hiirillä ja hamstereilla tehdyt tutkimukset eivät viitanneet metotreksaatin tuumorigeeniseen vaikutukseen. Metotreksaatti aiheuttaa geeni- ja kromosomimutaatioita *in vitro* ja *in vivo*. Sillä epäillään olevan mutageenisia vaikutuksia ihmiseen.

Lisääntymistoksikologia

Teratogeenisiä vaikutuksia on havaittu neljällä eläinlajilla (rotilla, hiirillä, kaneilla ja kissoilla). Reesusapinoilla ei ilmennyt epämuodostumia, jotka olisivat verrattavissa ihmisille kehittyneisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 400
Glyseroli
Appelsiiniaromi
Sukraloosi
Etyyliparahydroksibentsoaatti (E214)
Natriummetyyliparahydroksibentsoaatti (E219)
Sitruunahappomonohydraatti
Trinatriumsitraatti
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo
20 kuukautta

Avaamisen jälkeen

3 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna (ks. kohta 6.6).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

75 ml:n kullanuskeaa tyyppiin III lasipullo, jossa on lapsiturvallinen korkki (polypropeeni ja polyeteenitiiviste) ja joka sisältää 60 ml oraalisuusensiota.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi pullo, LDPE-pullosovitin ja valkoinen 10 ml:n polypropeenista valmistettu annosteluruisku (isot asteikkovälit 1 ml:n välein ja pienet 0,25 ml:n välein).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallinen käsittely

Jokaisen metotreksaattia käsittelevän tulee pestä kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Altistumisriskin vähentämiseksi vanhempien ja hoitajien tulee käyttää kertakäyttökäsineitä metotreksaattia käsitellessään.

Metotreksaatin joutumista iholle tai limakalvolle on vältettävä. Mikäli metotreksaattia joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä.

Roiskeet on pyyhittävä pois välittömästi.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä metotreksaattia.

Vanhempia, hoitajia ja potilaita on neuvottava säilyttämään metotreksaatti poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukittavassa kaapissa.

Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna valmisteen suojaamiseksi ja tahattomien roiskeiden riskin vähentämiseksi.

Sytostaattien käsittelemisessä on noudatettava tavanomaista varovaisuutta.

Pakkaukseen sisältyvän ruiskun käyttöohjeet

1. Pue kertokäyttökäsineet ennen metotreksaatin käsittelyä.
2. Ravista pulloa.
3. Irrota pullon korkki ja työnnä sovitin tasaisesti kiinni pullon yläosaan.
4. Työnnä annostelu-ruiskun kärki sovittimessa olevaan reikään.
5. Käännä pullo ylösalaisin.
6. Vedä ruiskun mäntää HITAASTI ulos, jotta lääke siirtyy pullosta ruiskuun, kunnes ruiskun valkoisen männän LEVEIN osa on annettavan annoksen mustan merkin kohdalla ruiskussa. ÄLÄ mittaa männän kapeaan kärkeen saakka. Jos ruiskussa on ilmakuplia, toista menettely, kunnes ilmakuplat häviävät.
7. Käännä pullo takaisin oikeinpäin ja poista ruisku varovasti sovittimesta pitäen ruiskua rungosta männän sijasta.
8. Tarkista, että ruiskussa oleva annos on oikea.
9. Varmista, että potilas istuu tai seisoo ennen lääkkeen antamista.
10. Aseta ruiskun kärki varovasti potilaan suuhun ja kohdista se posken sisäpintaan.
11. Työnnä mäntä hitaasti ja varovasti alas, jotta lääkevalmiste purkautuu varovasti poskeen. ÄLÄ paina mäntää väkisin äläkä ruiskuta lääkevalmistetta suun takaosaan tai kurkkuun, koska se voi aiheuttaa tukehtumisen tunteen potilaalle. Mäntä pitää työntää varovasti ala-asentoon, kunnes se lukkiutuu.
12. Ota ruisku pois potilaan suusta.
13. Pyydä potilasta nielemään lääke ja juomaan sen jälkeen vähän vettä, jotta lääkettä ei jää suuhun.
14. Laita pullon korkki takaisin paikalleen; sovittimen voi jättää paikalleen. Varmista, että korkki on tiiviisti suljettu.
15. Pese ruisku heti käytön jälkeen lämpimällä saippuavedellä ja huuhtelee se hyvin. Ruiskua on pidettävä veden alla ja mäntää vedettävä sisään ja ulos useita kertoja, kunnes kaikki lääkejäämät on huuhdeltu pois ruiskusta ja sen kärjestä. Irrota sen jälkeen mäntä ruiskuosasta ja pese molemmat huolellisesti lämpimässä saippuavedessä. Huuhtelee ne lopuksi huolellisesti KYLMÄLLÄ vedellä ja ravista ylimääräinen vesi pois, ennen kuin kuivaat osat puhtaalla paperipyyhkeellä. Ruisku ja mäntä on laitettava koottuna puhtaaseen kuivaan astiaan lääkkeen kanssa seuraavaa käyttöä varten. Kaikkien ruiskun osien on oltava kokonaan kuivat, ennen kuin ruiskua käytetään seuraavan annoksen antamiseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä solunsalpaajia koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Therakind Ltd
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Yhdistynyt kuningaskunta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1172/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29. maaliskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
(<http://www.ema.europa.eu>)

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Quay Pharmaceuticals Limited
Quay House, 28 Parkway
Deeside Industrial Park, Flintshire, CH5 2NS
Yhdistynyt kuningaskunta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kuin Jylamvo saatetaan markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien muodosta ja sisällöstä, mukaan lukien viestintäväline, jakelutavat ja muut tarvittavat seikat.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden odotetaan määrävän tai antavan Jylamvoa, on käytettävissään seuraava koulutuspaketti kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Jylamvo on markkinoilla:

- valmisteyhteenvedo
- pakkausseloste
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatussa oppaassa on oltava seuraavat keskeiset seikat:

- Huomautukset haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä
- Ilmoitus siitä, että on määrävän lääkärin vastuulla määrittää, mille potilaille Jylamvo koti- tai

itseannostelu soveltuu. Terveysthuollon ammattilaisten on jokaisen reseptin yhteydessä neuvottava potilasta ja/tai hoitavaa henkilöä, miten määrätty annos mitataan.

- Yksityiskohtainen liuoksen vahvuuden ja annostilavuuksien kuvaus, joka selventää oraaliliuoksen oikeaa annosta.
- Tietoa Jylamvo käytöstä hoidossa sekä sen annosta ja annostuksesta. Lääkärin on aina määrättävä annos milligrammoina ja millilitroina potilaan iän mukaan.
- Mahdolliset lääkitysvirheistä johtuvat kuolemaan johtavat yliannostukset.
- Lääkitysvirheiden syyt, vakavuus ja seuraukset.
- Muistutus, jossa selvennetään potilaille, että annos otetaan kerran viikossa eikä kerran päivässä esimerkiksi käyttöaiheissa, jotka eivät ole pahanlaatuisia.
- Suositus seurata potilaita yliannostuksen oireiden varalta (nämä vaikuttavat lähinnä hematopoiieettiseen järjestelmään ja maha-suolikanavaan).
- Yliannostuksen hoito (mukaan lukien kalsiumfolinaatin käyttö ja annostuksen keskeyttäminen).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE.

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jylamvo 2 mg/ml, oraaliliuos
metotreksaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää kaksi milligrammaa metotreksaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös etyyli parahydroksibentsoattia (E214) ja natriummetyyli parahydroksibentsoattia (E219). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos

60 ml:n pullo
Pullosovitin
10 ml:n annosteluruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Ota lääkärin määräyksen mukaan mukana toimitetun annosteluruiskun avulla.
Ravista ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Niveltulehduksen ja psoriaasin hoidossa lääkevalmistetta otetaan kerran viikossa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti. Käsiteltävä varovaisesti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Hävitettävä kolmen kuukauden kuluttua ensimmäisen avaamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Therakind Limited
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Yhdistynyt kuningaskunta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1172/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jylamvo 2 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jylamvo 2 mg/ml, oraaliliuos
metotreksaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää kaksi milligrammaa metotreksaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös etyyli parahydroksibentsoattia (E214) ja natriummetyyli parahydroksibentsoattia (E219). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos.

60 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Ota lääkärin määräyksen mukaan mukana toimitetun annosteluruiskun avulla.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Niveltulehduksen ja psoriaasin hoidossa lääkevalmistetta otetaan kerran viikossa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti. Käsiteltävä varovaisesti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Hävitettävä kolmen kuukauden kuluttua ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Therakind Limited
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Yhdistynyt kuningaskunta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1172/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Jylamvo 2 mg/ml oraaliliuos metotreksaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jylamvo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jylamvoa
3. Miten Jylamvoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jylamvon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jylamvo on ja mihin sitä käytetään

Jylamvo on lääke, joka

- hillitsee tiettyjen nopeasti monistuvien solujen kasvua elimistössä (syöpälääke)
- vähentää elimistön oman puolustusmekanismien aiheuttamia ei-toivottuja reaktioita (immunosuppressiivinen lääke)
- ehkäisee ja lievittää tulehdusta.

Sitä annetaan potilaille, joilla on

- jokin seuraavista reuma- ja ihosairauksista:
 - aikuisten aktiivinen nivelreuma
 - nuorten ja vähintään 3-vuotiaiden lasten aktiivinen ja vaikea juveniili idiopaattinen polyartriitti (kun tauti kohdistuu viiteen tai useampaan niveleeseen), kun potilaan hoitovaste ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille on ollut riittämätön
 - aikuisten vaikea, hoitoon vastaamaton invalidisoiva psoriaasi, joka ei reagoi riittävästi muihin hoitomuotoihin, kuten valohoitoon, psoraleeni- ja UVA-säteilyhoitoon (PUVA-hoitoon) ja retinoideihin, sekä vaikea psoriaasi, joka vaikuttaa myös niveliin (nivelpsoriaasi)
- aikuisten, nuorten ja vähintään 3-vuotiaiden lasten akuutti lymfoblastileukemia (ALL).

Käänny lääkärin puoleen, ellet tunne oloasi paremmaksi tai jos tunnet olosi huonommaksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jylamvoa

Älä käytä Jylamvoa,

- jos olet allerginen metotreksaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (tai jos lääkärisi luokittelee vajaatoiminnan vaikeaksi)
- jos sinulla on maksan vajaatoiminta

- jos sinulla on jokin verisairaus, kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombositopenia tai merkittävä anemia
- jos käytät runsaasti alkoholia
- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt
- jos sinulla on jokin vakava infektio, kuten tuberkuloosi tai HIV
- jos sinulla on haavaumia mahassa tai suolistossa
- jos sinulla on suun limakalvon tulehdus tai haavaumia suussa
- jos olet raskaana tai imetät (ks. kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”)
- jos olet saanut tai saat pian elävää virusta sisältävän rokotteen.

Varoitukset ja varotoimet

Tärkeä varoitus Jylamvon (metotreksaatti) annostuksesta:

Tämä oraaliliuos sisältää 2 mg metotreksaattia yhdessä millilitrassa liuosta. Annosteluruiskun asteikko on millilitroina, ei milligrammoina.

Ota Jylamvoa **vain kerran viikossa** reuma- tai ihosairauksien (nivelreuma, juveniili idiopaattinen artriitti, psoriaasi tai nivelpsoriaasi) hoidossa.

Liian suuri Jylamvo-annos voi johtaa kuolemaan.

Lue tämän selosteen kohta 3 erittäin huolellisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, ennen kuin otat tätä lääkettä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Jylamvoa, jos sinulla on

- insuliinihoitoinen diabetes mellitus
- ei-aktiivisia kroonisia infektioita (kuten tuberkuloosi, hepatiitti B tai C, vyöruusu [herpes zoster]), koska ne voivat paheta
- joskus ollut jokin maksa- tai munuaissairaus
- keuhkojen toimintaan liittyviä ongelmia
- merkittävästi ylipainoa
- epänormaalia nestekertymää vatsaontelossa (askites) tai keuhkojen ympärillä (keuhkopussin nestekertymät)
- kuivumistila (dehydraatio) tai jokin sellainen terveysongelma, joka aiheuttaa kuivumista (oksentelu, ripuli, ummetus, suun limakalvon tulehdus).

Jos sinulla on ollut iho-ongelmia sädehoidon jälkeen (säteilydermatiitti) tai auringonpolttama, ne voivat palata metotreksaattihoidon jälkeen (uusimisreaktio).

Imusolmukkeiden laajenemista (lymfoomaa) voi ilmetä potilailla, jotka saavat pieniannoksista metotreksaattia. Tällöin hoito on lopetettava.

Akuutista verenvuodosta keuhkoista on raportoitu metotreksaattia käytettäessä niillä potilailla, joilla on taustalla reumatologinen sairaus. Jos sinulla on oireina veren sylkemistä tai yskimistä, ota yhteyttä lääkäriisi välittömästi.

Ripuli voi olla Jylamvon mahdollinen haittavaikutus, jonka vuoksi hoito on keskeytettävä. Jos kärsit ripulista, kerro siitä lääkärille.

Tiettyjä aivohäiriöitä (enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa) on ilmoitettu metotreksaattia saavilla syöpäpotilailla. Tällaisia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois, kun metotreksaattia käytetään muiden sairauksien hoitoon.

Psoriaasin ihomuutokset voivat pahentua metotreksaattihoidon aikana, jos altistut UV-valolle.

Metotreksaatti vaikuttaa tilapäisesti sperman ja munasolujen tuotantoon. Metotreksaatti voi aiheuttaa keskenmenon ja vaikeita synnynnäisiä vikoja. Sinun ja kumppanisi on vältettävä raskaaksi tulemistä,

jos sinulle annetaan metotreksaattia, hoidon ajan ja vähintään kuusi kuukautta metotreksaattihoidon jälkeen. Katso myös kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”.

Suosittelut seurantatutkimukset ja varotoimenpiteet

Vakavia haittavaikutuksia voi ilmaantua myös silloin, kun metotreksaattia käytetään pieninä annoksina. Lääkärin on tehtävä tutkimuksia ja määrättävä laboratorioskokeita, jotta nämä vaikutukset havaitaan mahdollisimman varhain.

Ennen hoidon aloittamista

Lääkärin on määrättävä sinulle verikokeet ennen hoidon aloittamista, jotta nähdään, miten hyvin munuaisesi ja maksasi toimivat. Sinulle voidaan määrätä myös keuhkojen röntgenkuva. Muita kokeita voidaan tehdä ennen hoitoa ja sen jälkeen. Älä unohda mennä verikokeisiin.

Jos jonkin kokeen tulos on poikkeava, hoitoa ei jatketa, ennen kuin kaikki arvot ovat palautuneet normaaleiksi.

Lapset, nuoret ja iäkkäät

Metotreksaattilla hoidettavia lapsia, nuoria ja iäkkäitä on seurattava erityisen huolellisesti, jotta tärkeimmät haittavaikutukset havaitaan nopeasti.

Tätä lääkettä ei suositella alle 3-vuotiaille lapsille, koska kokemusta sen käyttämisestä tässä ikäryhmässä on liian vähän.

Muut lääkevalmisteet ja Jylamvo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia ja kasvirohdos- tai luonnonlääkevalmisteita. Muista kertoa lääkärille Jylamvo-hoidosta, jos sinulle määrätään hoidon aikana jotain toista lääkettä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- muut nivelreuman tai psoriaasin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten leflunomidi, atsatiopriini (käytetään myös hyljintäreaktion ehkäisyyn elinsiirron jälkeen), sulfasalatsiini (käytetään myös haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon)
- siklosporiini (immuunijärjestelmän toiminnan hillitsemiseen)
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet tai salisylaatit (kipu- ja/tai tulehduslääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo, diklofenaakki ja ibuprofeeni tai pyratsoli)
- eläviä viruksia sisältävät rokotteet
- diureetit (nesteiden kerääntymistä vähentävät aineet)
- verensokeritasoa alentavat lääkkeet, kuten metformiini
- retinoidit (psoriaasin ja muiden ihosairauksien hoitoon)
- epilepsialääkkeet (kouristuskohtausten esto)
- barbituraatit (unilääkkeet)
- rauhoittavat lääkkeet
- ehkäisytabletit
- probenesidi (kihtiin)
- antibiootit
- pyrimetamiini (malarian ehkäisyyn ja hoitoon)
- foolihappoa sisältävät vitamiinivalmisteet
- protonipumpun estäjät (näistä, haavaumien ja muiden mahavaivojen hoitoon)
- teofylliini (hengitysongelmiin)
- merkaptopuriini (tiettyntyyppisen leukemian hoitoon)
- syöpähoidot (kuten doksorubisiini ja prokarbatsiini suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana).

Jylamvo ruoan, juoman ja alkoholin kanssa

Tämä lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. Kun olet ottanut lääkeannoksen, juo hieman vettä ja niele se. Näin varmistat, että olet ottanut koko annoksen ja että suuhusi ei jää yhtään

metotreksaattia. Sinun tulee välttää alkoholin juomista Jylamvo-hoidon aikana. Älä juo myöskään runsaasti kahvia, kofeiinipitoisia juomia ja mustaa teetä. Muista juoda paljon nestettä Jylamvo-hoidon aikana, koska kuivuminen (kehon vesipitoisuuden pieneneminen) voi lisätä metotreksaatin haittavaikutuksia.

Raskaus

Älä käytä Jylamvoa raskauden aikana, ellei lääkäri ole määrännyt sitä syövän hoitoon. Metotreksaatti voi aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita, olla haitallista syntymättömälle lapselle tai aiheuttaa keskenmenoja. Se on yhteydessä kallon, kasvojen, sydämen ja verisuonten, aivojen ja raajojen epämuodostumiin. Sen vuoksi on hyvin tärkeää, että metotreksaattia ei anneta raskaana oleville tai raskaaksi tulevista suunnitteleville naisille muuten kuin silloin, kun sitä käytetään syövän hoitoon.

Muissa kuin syöpään liittyvissä käyttöaiheissa hedelmällisessä iässä olevien naisten raskauden mahdollisuus on suljettava pois esimerkiksi raskaustestillä ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä Jylamvoa, jos yrität tulla raskaaksi. Sinun täytyy välttää raskaaksi tulemistä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Siksi sinun on varmistettava, että käytät tehokasta ehkäisyä koko tämän jakson ajan (ks. myös kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Jos tulet raskaaksi hoidon aikana tai epäilet olevasi raskaana, keskustele siitä lääkärin kanssa heti, kun mahdollista. Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, sinulle on kerrottava lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä hoidon aikana.

Jos haluat tulla raskaaksi, keskustele siitä lääkärin kanssa, ja lääkäri lähettää sinut erikoislääkärille neuvontaan ennen hoidon suunniteltua alkamista.

Imetys

Älä imetä hoidon aikana, sillä metotreksaatti kulkeutuu rintamaitoon. Jos lääkäri katsoo, että metotreksaattihoidon jatkaminen on tärkeää, sinun täytyy lopettaa imetys.

Miesten hedelmällisyys

Saatavana oleva näyttö ei viittaa kohonneeseen epämuodostumien tai keskenmenon riskiin, jos isä ottaa metotreksaattia alle 30 mg (15 ml) viikossa. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois, eikä korkeammista metotreksaattiannoksista ole tietoa. Metotreksaattilla voi olla genotoksinen vaikutus. Se tarkoittaa, että lääke voi aiheuttaa geenimutaatioita. Metotreksaatti voi vaikuttaa sperman tuotantoon, mihin liittyy synnynnäisten vaurioiden mahdollisuus.

Sinun on vältettävä lapsen siittämistä tai siittiöiden luovuttamista metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Koska metotreksaattihoido voi syövän hoidossa tavanomaisesti käytetyillä korkeammilla annoksilla aiheuttaa hedelmättömyyttä ja geenimutaatioita, miespotilaiden kannattaa harkita sperman tallettamista ennen hoidon aloittamista, jos heitä hoidetaan yli 30 mg:n annoksilla (15 ml) viikossa (katso myös kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Ajaminen ja koneiden käyttö



Varoitus: Tämä lääke voi vaikuttaa reagoitinopeuteen ja ajokykyyn.

Jylamvo-hoidon aikana voi esiintyä keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten väsymystä tai huimausta. Joissakin tapauksissa hoito voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos tunnet itsesi väsyneeksi tai jos sinua huimaa, älä aja ajoneuvoa tai käytä koneita.

Jylamvo sisältää etyyliiparahydroksibentsoaattia ja natriummetyyliiparahydroksibentsoaattia

Etyyliiparahydroksibentsoaatti (E214) ja natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viiveellä).

3. Miten Jylamvoa otetaan

Jylamvoa saavat määrätä vain lääkärit, jotka ovat perehtyneet lääkkeen ominaisuuksiin ja sen vaikutustapaan.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriiltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jylamvon ottaminen virheellisesti voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia ja jopa kuoleman.

Hoidon keston määrittelee hoitava lääkäri. Nivelreuman, vaikean juveniilin idiopaattisen artriitin, vaikean psoriaasin ja vaikean nivelpsoriaasin hoito Jylamvolla on pitkäaikainen.

Suositteltu annos

Lääkäri päättää, minkä suuruinen Jylamvo-annos sinun pitää ottaa, hoidettavan sairauden, sen vaikeuden ja perusterveydentilasi mukaan. Ota täsmälleen määrätty annos ja noudata tarkasti lääkärin antamia ohjeita siitä, milloin lääke pitää ottaa.

Annos reuma- ja ihosairauksissa (nivelreuma, juveniili idiopaattinen artriitti, psoriaasi tai nivelpsoriaasi)

Ota Jylamvoa **vain kerran viikossa**. Päätä yhdessä lääkärin kanssa, mikä on sopivin viikonpäivä lääkkeen ottamiseen.

Annos aikuisten nivelreumassa:

Tavanomainen aloitusannos on 7,5 mg (3,75 ml) kerran viikossa.

Annos psoriaasissa ja nivelpsoriaasissa:

Tavanomainen aloitusannos on 7,5 mg (3,75 ml) kerran viikossa.

Lääkäri saattaa suurentaa annosta, jos käytetty annos ei tehoa mutta on hyvin siedetty.

Lääkäri saattaa muuttaa annosta hoitovasteen ja haittavaikutusten mukaan.

Annos akuutissa lymfoblastileukemiassa (ALL)

Lääkäri kertoo, minkä suuruinen Jylamvo-annos sinun pitää ottaa sairauteesi ja milloin se pitää ottaa.

Ota täsmälleen määrätty annos.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lääkäri laskee vaadittavan annoksen lapsen kehon pinta-alan (m²) mukaan, ja annos ilmaistaan yksikköinä mg/m².

Käyttö iäkkäille potilaille

Iäkkäille potilaille tulee valita melko pieni annostus, koska heillä maksan ja munuaisten toiminta on heikentynyt ja folaattivaramennot ovat pienemmät.

Jylamvon ottaminen

Jylamvo-pakkaus sisältää lääkepallon, jossa on korkki, pullosovittimen ja valkoisen annosteluruiskun. Ota lääkevalmiste aina mukana toimitetulla ruiskulla.

Jos olet vanhempi tai hoitaja, joka antaa lääkevalmisteen, pese kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Pyyhi roiskeet välittömästi. Käytä aina kertakäyttökäsineitä, kun käsittelet Jylamvoa.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä metotreksaattia.

Jos Jylamvoa joutuu iholle, silmiin tai nenään, pese kyseinen alue vedellä ja saippualla.

Jylamvo on tarkoitettu otettavaksi suun kautta, ja se toimitetaan käyttövalmiina.

Huomaa, että tämä oraaliliuos sisältää 2 mg metotreksaattia yhdessä millilitrassa liuosta. Annosteluruiskun asteikko on millilitroina, ei milligrammoina.

Metotreksaatti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. Kun olet ottanut lääkannoksen, juo hieman vettä ja niele se. Näin varmistat, että olet ottanut koko annoksen ja että suuhusi ei jää yhtään metotreksaattia.

Noudata seuraavia ohjeita lääkevalmistetta käyttäessäsi:

1. Pue kertokäyttökäsineet ennen metotreksaatin käsittelyä.
2. Ravista pulloa.
3. Irrota pullon korkki ja työnnä sovitin tasaisesti kiinni pullon yläosaan.
4. Työnnä annosteluruiskun kärki sovittimessa olevaan reikään.
5. Käännä pullo ylösalaisin.
6. Vedä ruiskun mäntää HITAASTI ulos, jotta lääke siirtyy pullosta ruiskuun, kunnes ruiskun valkoisen männän LEVEIN osa on annettavan annoksen mustan merkin kohdalla ruiskussa. ÄLÄ mittaa männän kapeaan kärkeen saakka. Jos ruiskussa on ilmakuplia, toista menettely, kunnes ilmakuplat häviävät.
7. Käännä pullo takaisin oikeinpäin ja poista ruisku varovasti sovittimesta pitäen ruiskua rungosta männän sijasta.
8. Tarkista, että ruiskussa oleva annos on oikea.
9. Varmista, että potilas istuu tai seisoo ennen lääkkeen antamista.
10. Aseta ruiskun kärki varovasti potilaan suuhun ja kohdista se posken sisäpintaan.
11. Työnnä mäntä hitaasti ja varovasti alas, jotta lääkevalmiste purkautuu varovasti poskeen. ÄLÄ paina mäntää väkisin äläkä ruiskuta lääkevalmistetta suun takaosaan tai kurkkuun, koska se voi aiheuttaa tukehtumisen tunteen potilaalle. Mäntä pitää työntää varovasti ala-asentoon, kunnes se lukkiutuu.
12. Ota ruisku pois potilaan suusta.
13. Pyydä potilasta nielemään lääke ja juomaan sen jälkeen vähän vettä, jotta lääkettä ei jää suuhun.
14. Laita pullon korkki takaisin paikalleen; sovittimen voi jättää paikalleen. Varmista, että korkki on tiiviisti suljettu.
15. Pese ruisku heti käytön jälkeen lämpimällä saippuavedellä ja huuhtelee se hyvin. Ruiskua on pidettävä veden alla ja mäntää vedettävä sisään ja ulos useita kertoja, kunnes kaikki lääkejäämät on huuhdeltu pois ruiskusta ja sen kärjestä. Irrota sen jälkeen mäntä ruiskuosasta ja pese molemmat huolellisesti lämpimässä saippuavedessä. Huuhtelee ne lopuksi huolellisesti KYLMÄLLÄ vedellä ja ravista ylimääräinen vesi pois, ennen kuin kuivaat osat puhtaalla paperipyyhkeellä. Ruisku ja mäntä on laitettava koottuna puhtaaseen kuivaan astiaan lääkkeen kanssa seuraavaa käyttöä varten. Kaikkien ruiskun osien on oltava kokonaan kuivat, ennen kuin ruiskua käytetään seuraavan annoksen antamiseen.

Toista edellä mainitut ohjeet jokaisen annoksen yhteydessä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan.

Jos otat enemmän Jylamvoa kuin sinun pitäisi

Noudata lääkärin annossuosituksia. Älä koskaan muuta annosta omin päin.

Jos epäilet, että olet (tai joku muu on) ottanut Jylamvoa liikaa, ilmoita siitä heti lääkärille tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan päivystykseen. Lääkäri päättää, tarvitaanko siihen hoitoa.

Metotreksaatin yliannostus voi aiheuttaa vakavia vaikutuksia. Yliannostuksen oireita voivat olla verenvuoto, epätavallinen heikotuksen tunne, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, mustat tai veriset ulosteet, veriyskä tai kahvinporoilta näyttävä verioksennus ja virtsanerityksen väheneminen. Katso myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Ota lääkepakkaus mukaan, jos menet yliannostuksen takia lääkäriin tai sairaalaan. Yliannostuksen vasta-aine on kalsiumfolinaatti.

Jos unohtat ottaa Jylamvoa

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen, vaan jatka määrättyllä annoksella. Kysy lääkäriltä neuvoa.

Jos lopetat Jylamvon käytön

Älä keskeytä tai lopeta Jylamvo-hoitoa, ennen kuin olet keskustellut siitä ensin lääkärin kanssa. Jos epäilet, että sinulla on vaikea haittavaikutus, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle kehittyy yhtäkkiä hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia, silmäluomien, kasvojen tai huulten turvotusta, ihottumaa tai kutinaa (etenkin jos ihottumaa ja kutinaa on koko kehossa).

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- hengitysongelmat (näihin kuuluvat yleinen huonovointisuus, kuiva ärsytysyskä, hengenahdistus, hengitysvaikeudet, rintakipu tai kuume)
- veren sylkeminen tai yskiminen*
- ihon vakava-asteinen kuoriutuminen tai iholle muodostuvat rakkulat
- epätavallinen verenvuoto (myös verioksentelu), mustelmat tai nenäverenvuodot
- pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat tai vaikea ripuli
- suun haavaumat
- mustat tai tervamaiset ulosteet
- verta ulosteessa tai virtsassa
- pienet punaiset pisteet iholla
- kuume, kurkkukipu, flunssan kaltaiset oireet
- ihon kellertyminen (keltaisuus) tai tumma virtsa
- virtsaamiskipu tai -vaikeudet
- jano ja/tai tiheä virtsaamistarve
- kouristuskohtaukset
- tajuttomuus
- sumentunut näkö tai kaventunut näkökenttä
- voimakas väsymys.

*on raportoitu metotreksaattia käyttävillä potilailla, joilla on taustalla reumatologinen sairaus

Myös seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, ruuansulatusvaivat, suun ja kurkun tulehdukset ja haavaumat
- kohonnut maksaentsyymiarvot verikokeissa.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- infektiot
- verisolujen muodostumisen väheneminen sekä valko- ja/tai punasolujen ja/tai verihiutaleiden määrän pieneneminen (leukosytopenia, anemia, trombositopenia)
- päänsärky, väsymys, pyöräytys
- keuhkotulehdus (keuhkokuume) sekä kuiva yskä, hengenahdistus ja kuume

- ripuli
- ihottuma, ihon punoitus ja kutina.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- lymfooma (niskassa, nivusissa tai kainaloissa oleva kyhmy, johon liittyy selkäkipua, painonlaskua tai yöhikoilua)
- vakavat allergiset reaktiot
- diabetes
- masennus
- huimaus, sekavuus, kouristuskohtaukset
- keuhkovaurio
- ruuansulatuskanavan haavaumat ja verenvuoto
- maksasairaudet, veren proteiinipitoisuuden väheneminen
- nokkosihottuma, voimakkaan valon aiheuttama ihoreaktio, ihon värjäytyminen ruskeaksi, hiustenlähtö, reumakyhmyjen määrän lisääntyminen, vyöruusu, kivulias psoriaasi, haavojen hidas paraneminen
- nivel- tai lihaskipu, osteoporoosi (luun vahvuuden heikkeneminen)
- munuaissairaus, rakon tulehdus tai haavaumat (mahdollisesti myös verta virtsassa), kivulias virtsaaminen
- emättimen tulehdus ja haavaumat.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- verisairaus, jolle tyypillistä on erittäin suurten punasolujen kehittyminen (megaloblastinen anemia)
- mielialavaihtelut
- liikkeiden heikkous tai myös rajoittuneisuus kehon vasemmalle tai oikealle puolelle
- vakavat näköhäiriöt
- sydänpussin tulehdus, nesteen kertyminen sydänpussiin
- matala verenpaine, verihyytymät
- nielurisatulehdus, hengityksen pysähtyminen, astma
- haimatulehdus, ruuansulatuskanavan tulehdus, veriset ulosteet, ientulehdus, ruuansulatushäiriöt
- akuutti hepatiitti (maksatulehdus)
- kynsien värjäytyminen, akne, verisuonista vuotavan veren aiheuttamat punaiset tai violetit pisteet iholla
- psoriaasin paheneminen UV-hoidon aikana
- auringonpolttamaa tai sädehoidon jälkeistä ihotulehdusta muistuttavat ihovauriot
- luunmurtumat
- munuaisten vajaatoiminta, virtsantuotannon väheneminen tai puuttuminen, poikkeava elektrolyyttipitoisuus veressä
- heikentynyt spermanmuodostus, kuukautishäiriöt.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta)

- systeemiset virus-, sieni- tai bakteeri-infektiot
- luuytimen vakava häiriö (anemia), turvonneet rauhaset
- lymfoproliferatiiviset sairaudet (valkosolujen määrän liiallinen lisääntyminen)
- unettomuus
- kipu, lihasheikkous, makuaistin muutokset (metallinen maku suussa), aivokalvontulehdus joka voi aiheuttaa halvauksen tai oksentelua, pistely käsivarsissa ja jaloissa
- liikeheikkous puheentuotannossa käytettävissä lihaksissa, puhevaikeudet, kielelliset vaikeudet, uneliaisuus tai väsymys, sekavuus, epätavalliset tuntemukset päässä, aivoturvotus, korvien soiminen
- punasilmäisyys, verkkokalvovauriot
- nesteen kertyminen keuhkoihin, keuhkoinfektiot
- verioksennus, ruuansulatuskanavan vakavat komplikaatiot
- maksan vajaatoiminta

- sormenkynsien infektiot, kynnen irtoaminen kynsimarrosta, paiseet, pienten verisuonten laajeneminen, ihon verisuonten vauriot, verisuonten allerginen tulehdus
- proteiinivirtsaisuus
- seksuaalinen haluttomuus, erektio-ongelmat, emätinerite, hedelmättömyys, rintojen suureneminen miehillä (gynekomastia)
- kuume.

Tuntematon (koska saatavissa olevat tiedot eivät riitä arviointiin)

- aivojen valkoisen aineen patologinen muutos (leukoencefalopatia)
 - verenvuoto
 - verenvuoto keuhkoista*
 - leukaluun vaurio (liittyy valkosolujen määrän liialliseen lisääntymiseen).
- *on raportoitu metotreksaattia käyttävillä potilailla, joilla on taustalla reumatologinen sairaus.

Metotreksaatti voi vähentää valkosolujen määrää ja heikentää siten immuunipuolustustasi.

Jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta tai yleisen terveydentilasi selvää heikkenemistä, tai kuumetta, johon liittyy infektion paikallisia merkkejä, kuten kipeä kurkku tai kurkun tai suun tulehdus, tai virtsaamisongelmia, hakeudu välittömästi lääkäriin. Sinulta otetaan verikoe, jolla tarkistetaan, ovatko valkosolut vähentyneet (agranulosytoosi). On tärkeää kertoa lääkärille kaikista lääkkeistä, joita käytät.

Metotreksaatti voi aiheuttaa vakavia (joskus hengenvaarallisiakin) haittavaikutuksia. Sen vuoksi lääkäri määrää verikokeita, joilla tarkistetaan, onko veressäsi, munuaisissasi tai maksassasi tapahtunut muutoksia (kuten veren valkosolujen määrän vähenemistä, verihiutaleiden määrän vähenemistä, lymfoomia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

5. Jylamvon säilyttäminen

Säilytä tämä lääke poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä mieluiten lukitussa kaapissa. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C:n lämpötilassa.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna valmisteeseen pilaantumisen ehkäisemiseksi ja tahattomien roiskeiden riskin vähentämiseksi.

Hävitä käyttämätön lääke kolmen kuukauden kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy neuvoa apteekista.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jylamvo sisältää

Vaikuttava aine on metotreksaatti. Yksi millilitra liuosta sisältää kaksi milligrammaa metotreksaattia.

Muut aineet ovat seuraavat: makrogoli 400, glyseroli, appelsiiniaromi, sukraloosi, etyyliiparahydroksibentsoaatti (E214), natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219), sitruunahappo, trinatriumsitraatti, puhdistettu vesi. Ks. kohta 2 ”Jylamvo sisältää etyyliiparahydroksibentsoattia ja natriummetyyliiparahydroksibentsoattia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Jylamvo on kirkas, keltainen liuos. Se on pakattu ruskeaan lasipulloon, joka sisältää 60 ml liuosta. Pullossa on lapsiturvallinen korkki. Jokainen pakkaus sisältää yhden pullon, pullosovittimen ja valkoisen annosteluruiskun.

Myyntiluvan haltija

Therakind Limited
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Yhdistynyt kuningaskunta

Valmistaja

Quay Pharmaceuticals Limited
Quay House
28 Parkway
Deeside Industrial Park
Flintshire
CH5 2NS
Yhdistynyt kuningaskunta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt metotreksaattia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Metotreksaattihoidossa noudatetaan kerran viikossa -annostusta muissa kuin onkologisissa käyttöaiheissa. Valmisteen tahaton ottaminen päivittäin viikoittaisen annostuksen sijaan voi johtaa kuolemaan. Tämän vuoksi valmisteyhteenvetoa on päivitettävä. Annoksen ottamista kerran viikossa on korostettava näkyvämmiin valmistetiedoissa (valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat).

Viimeaikaiset kirjallisuusartikkelit, jotka selvittivät matala-annoksisen metotreksaattihoidon vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ja raskauden lopputulokseen isän altistuksen jälkeen, eivät pystyneet osoittamaan kohonnutta epämuodostumien ja keskenmenon riskiä. Valmisteyhteenvetoa päivitettiin vastaamaan paremmin tämänhetkistä tieteellistä tietämystä.

Äskettäinen suuri prospektiivinen tutkimus selvitti spontaanin keskenmenon ja vakavien synnynnäisten vikojen kumulatiivista riskiä matala-annokselle metotreksaattihoidolle altistumisen jälkeen (< 30 mg viikossa). Valmisteyhteenvetoa päivitettiin vastaamaan ajantasaisia tietoja raskauden riskeistä, raskauden ehkäisystä, potilaiden neuvonnasta, havaituista epämuodostumista ja lääkärin ohjeista, jos potilas tulee raskaaksi.

Nykyinen väittämä, että *“äskettäisessä tutkimuksessa ei voitu vahvistaa, että metotreksaattihoito lisää lymfoomien esiintyvyyttä”*, on poistettava, koska väittämä voi antaa mielikuvan, että metotreksaattiin ei liity lymfoproliferatiivisia sairauksia/lymfoomia.

Useassa äskettäisessä kirjallisuusartikkelissa on raportoitu metotreksaattiin liittyvästä leuan osteonekroosista tai lymfoproliferatiivisesta sairaudesta potilailla, joilla on osteonekroosi, ja niissä annettiin vankkaa näyttöä metotreksaatin kausaalista yhteydestä tähän haittavaikutukseen. Nivelreuman hoitoon tarkoitettujen metotreksaattia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenveto on päivitetty tämän tiedon mukaiseksi.

Sekä metotreksaatti että dityppioksidi heikentää folaatin metaboliaa. Koska tämä yhteisvaikutus on biologisesti todennäköinen, metotreksaattia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenveto päivitettiin tämän tiedon mukaiseksi sekä lisättiin huomautus, että samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Metotreksaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.