

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jylamvo 2 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 2 mg metotrexat.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml lösning innehåller 2 mg metylhydroxibensoat (som natriumsalt) och 0,2 mg etylhydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Jylamvo är avsett att användas vid följande indikationer:

Vid reumatologiska och dermatologiska sjukdomar

- Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- Polyartritiska former av aktiv, svår juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos ungdomar och barn från 3 års ålder när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) har varit otillräcklig.
- Svår behandlingsresistent funktionsnedsättande psoriasis som inte svarar tillräckligt på andra terapiformer såsom fototerapi, psoralen och UVA-strålning (PUVA) och retinoider, samt svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.

Vid onkologiska sjukdomar

- Underhållsbehandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn från 3 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Metotrexat ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av läkemedlets olika egenskaper och dess verkningsätt.

Dosering

Reumatologiska och dermatologiska sjukdomar

Viktig varning om dosering av Jylamvo (metotrexat)

Vid behandling av reumatologiska eller dermatologiska sjukdomar får Jylamvo (metotrexat) **endast tas en gång i veckan**. Felaktig dosering av Jylamvo (metotrexat) kan leda till allvarliga biverkningar, som kan ha dödlig utgång. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Dosering och behandlingslängd bestäms individuellt på basis av patientens kliniska bild och tolerabilitet för metotrexat. Behandling av aktiv reumatoid artrit, svår JIA, svår psoriasis och svår psoriasisartrit är en långvarig behandling.

Veckodosen om 25 mg (12,5 ml) får inte överskridas. Doser överstigande 20 mg (10 ml) per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Samtidig behandling med folsyra 5 mg två gånger i veckan (ej på administreringsdagen) kan användas som tilläggsbehandling.

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg (3,75 ml) metotrexat en gång i veckan. Beroende på den enskilda patientens sjukdomsaktivitet och tolerabilitet kan dosen gradvis ökas med 2,5 mg (1,25 ml) per vecka.

Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4–8 veckor.

När önskat behandlingsresultat har uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Symtomen kan komma tillbaka efter utsättning av behandlingen.

Dosering till barn och ungdomar med polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit

Patienter med JIA ska alltid remitteras till reumatolog, specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Den rekommenderade dosen är 10–15 mg (5–7,5 ml)/m² kroppsytta (BSA) per vecka. Vid behandlingsresistens kan veckodosen ökas till 20 mg (10 ml)/m² kroppsytta per vecka. Om dosen ökas krävs dock även tätare kontroller.

Dosering till vuxna med svåra former av psoriasis och vuxna med psoriasisartrit

Det rekommenderas att en testdos på 2,5–5 mg (1,25–2,5 ml) administreras en vecka före behandlingsstarten för att tidiga biverkningar ska kunna upptäckas.

Behandlingen kan inledas om lämpliga laborietester är normala en vecka senare. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg (3,75 ml) metotrexat en gång i veckan. Dosen ska ökas gradvis, men ska i allmänhet inte överskrida 25 mg metotrexat per vecka. Dosen är vanligtvis 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) en gång i veckan. Doser som överskrider 20 mg (10 ml) per vecka kan vara förknippade med en signifikant ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 4–8 veckor. När önskat behandlingsresultat har uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Den dag som dosen ska tas kan hela veckodosen antingen tas på en gång eller delas upp på 2 eller 3 doser. Oavsett vilket ska dosen endast tas en gång i veckan.

Onkologiska sjukdomar

Dosering vid akut lymfatisk leukemi

Låga doser metotrexat används som underhållsbehandling vid ALL hos barn som är 3 år och äldre, ungdomar och vuxna i komplicerade behandlingsprotokoll där det kombineras med andra cytostatika. Behandling ska följa aktuella terapiprotokoll.

Allmänt accepterade engångsdoser ligger mellan 20 och 40 mg (10 och 20 ml)/m² kroppsytta.

Om metotrexat ges i kombination med cytostatika ska doseringen bestämmas utifrån eventuell samtidig toxicitet av andra läkemedels.

Högre doser ska ges parenteralt.

Pediatrik population

Metotrexat ska ges med försiktighet till pediatrika patienter. Behandlingen ska följa gällande officiella behandlingsprotokoll för barn (se avsnitt 4.4).

Dosen baseras i allmänhet på patientens kroppsytta (BSA) och underhållsbehandling ska betraktas som långtidsbehandling.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Dosen till patienter med reumatoid artrit, juvenil artrit, psoriasis och psoriasisartrit ska justeras enligt följande. För onkologisk behandling ska även rekommendationer i offentliga protokoll följas.

| Kreatininclearance (ml/min) | % av dosen som ska administreras |
|--|---|
| >60 | 100 |
| 30- 59 | 50 |
| <30 | Jylamvo får inte användas. |

Nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Om bilirubinvärdet överstiger 5 mg/dl (85,5 µmol/l) är metotrexat kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Användning till barn yngre än 3 år rekommenderas inte på grund av otillräckliga data om effekt och säkerhet för denna patientgrupp.

Äldre

En lägre dos ska övervägas till äldre patienter (65 år och över) på grund av den nedsatta lever- och njurfunktionen, samt låga folsyranivåer, som följer av stigande ålder. Dessutom rekommenderas noggranna kontroller av patienterna för att eventuella tidiga tecken på toxicitet ska kunna upptäckas (se avsnitten 4.4, 4.5, 4.8 och 5.2).

Patienter med patologiska vätskeansamlingar (pleurautgjutning, ascites)

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan vara fyra gånger längre än normalt hos patienter med patologiska vätskeansamlingar, kan det bli nödvändigt att reducera dosen och i vissa fall även sätta ut metotrexat (se avsnitten 4.4 och 5.2). Dosminskningens storlek ska bestämmas från fall till fall.

Administreringssätt

Jylamvo är endast avsett för oral användning.

Läkemedlet kan tas med eller utan mat.

Lösningen är klar att användas. Den måste sväljas med lite vatten för att eventuella rester av metotrexat ska avlägsnas från munhålan.

För korrekt mätning av den ordinerade dosen medföljer en 10 ml spruta för oral dosering (se bipacksedeln).

Om oral dosering inte har effekt kan byte till parenteral dosering vara indicerat. Detta kan göras med metotrexat som intramuskulär eller subkutan administrering och rekommenderas till patienter med otillräckligt upptag av den orala formen av metotrexat eller patienter som inte tål peroral administrering väl.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt leverfunktion (bilirubin >5 mg/dl [85,5 µmol/l], se avsnitt 4.2).
- Alkoholmissbruk.
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min, se avsnitt 4.2).
- Redan befintliga blodsjukdomar såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi.
- Nedsatt immunförsvar.
- Svåra, akuta eller kroniska infektioner som tuberkulos eller hiv.
- Stomatit, sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig vaccination med levande vacciner.

Dessutom för icke-onkologiska indikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Den orala lösningen innehåller 2 mg metotrexat per ml lösning. Skalan på doseringsprutan är i ml och inte mg, varför man måste vara noga med att rätt doseringsvolym ordineras. Patienter med reumatologiska eller dermatologiska sjukdomar måste klart och tydligt informeras om att läkemedlet ska tas endast gång i veckan och inte varje dag. Felaktig användning av metotrexat kan leda till allvarliga och till och med dödliga biverkningar. Hälso- och sjukvårdspersonal och patienter måste få tydliga instruktioner.

Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Förskrivande läkare ska försäkra sig om att patienterna förstår att Jylamvo (metotrexat) endast ska tas en gång i veckan.

Patienterna ska informeras om vikten av att ta läkemedlet en gång i veckan.

Patienterna måste följas upp på lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snart som möjligt.

Därför ska metotrexat endast administreras av eller under överinseende av läkare som har kunskaper och erfarenhet av behandling med antimetaboliter.

Särskilt noggrann uppföljning av patienten krävs efter genomgången strålningsbehandling (särskilt av bäckenet), vid försämrad funktion hos det hematopoetiska systemet (t.ex. efter tidigare behandling med strålning eller cytostatika), vid nedsatt allmäntillstånd samt vid hög ålder eller hos mycket små barn.

På grund av risken för svårt toxiska reaktioner eller till och med reaktioner med dödlig utgång, ska patienten informeras utförligt av behandlande läkare om de risker som finns (samt tidiga tecken och symtom på toxicitet) och rekommenderade säkerhetsåtgärder. Patienterna ska informeras om att läkaren omedelbart måste informeras om symtom på överdosering uppkommer och att symtomen på överdosering måste kontrolleras (med regelbundna laboratorietester).

Doser överstigande 20 mg (10 ml) per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

På grund av den långsammare utsöndringen av metotrexat hos patienter med nedsatt njurfunktion ska

dessa patienter behandlas med särskild försiktighet och endast med låga doser metotrexat (se avsnitt 4.2).

Metotrexat ska endast ges med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med signifikant leversjukdom, i synnerhet om denna är/var alkoholrelaterad.

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbnings och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter behandlingsutsättning som påverkar spermatogenesisen och oogenesen under perioden då det administreras – effekter som förefaller vara reversibla efter utsättning av behandling.

Teratogenicitet – reproduktiva risker

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Möjliga effekter på reproduktion, missfall och medfödda missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6).

För icke-oogenetiska indikationer, måste graviditet uteslutas innan Jylamvo används. Vid behandling av könsmogna kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmedel användas under behandling och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För preventivmedelsrådgivning till män, se avsnitt 4.6.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling inleds eller återupptas efter en återhämtningsperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter, leverenzym, bilirubin, serumalbumin, toraxröntgen och njurfunktionstester. Om kliniskt indicerat ska tuberkulos och hepatit B och C uteslutas.

Under behandling

Testerna nedan måste utföras en gång i veckan de första två veckorna, därefter varannan vecka i en månad, därefter, beroende på leukocyttal och patientens stabilitet, minst en gång i månaden under de följande sex månaderna och därefter minst var tredje månad.

Tätare kontroller ska övervägas om dosen ökas. I synnerhet ska äldre patienter undersökas med korta intervall för upptäckt av tidiga tecken på toxicitet (se avsnitt 4.2).

- Undersökning av munhåla och svalg avseende *slemhinneförändringar*.
- *Fullständig blodstatus* med differentialräkning och trombocyter. Suppression av det hematopoetiska systemet, orsakad av metotrexat, kan inträffa plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid allvarlig sänkning av antalet leukocyter eller trombocyter ska behandlingen omedelbart avbrytas och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna ska uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som kan tyda på infektion till sin läkare. Patienter som samtidigt tar hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska följas upp noga med avseende på blodkroppsräkning och trombocyter.
- *Leverfunktionstester* - särskild uppmärksamhet ska ägnas tecken på levertoxicitet. Behandling ska inte sättas in, och pågående behandling ska avbrytas, vid tecken på onormal leverfunktion i tester eller leverbiopsier, eller om sådana utvecklas under behandlingen. Sådana avvikelser bör återgå till det normala inom två veckor, varefter behandlingen kan återupptas om läkaren bedömer det lämpligt.
Testning av leverenzym i serum. Tillfälliga ökning av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen förekommer hos 13–20 % av patienterna. Kvarstående onormala leverenzymvärden och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet. Det finns inget som stöder användning av leverbiopsier för kontroll av levertoxicitet vid reumatologiska indikationer. När det gäller psoriasispatienter är behovet av leverbiopsier före och under

behandlingen kontroversiell.

Ytterligare forskning behövs för att fastställa om seriella leverfunktionstester eller mätning av propeptid av typ III-kollagen är lämpligt för att detektera levertoxicitet. Utvärderingen bör skilja mellan patienter utan riskfaktorer och patienter med riskfaktorer, t.ex. hög alkoholkonsumtion, persisterande förhöjda leverenzymvärden, leversjukdom i anamnesen, ärftlig leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare signifikant exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier, samt långvarig metotrexatbehandling eller en kumulativ totaldos på 1,5 g eller mer.

Vid konstant förhöjda leverenzymvärden ska dosminskning eller behandlingsutsättning övervägas.

På grund av sina potentiellt toxiska effekter på levern ska andra hepatotoxiska läkemedel inte tas under behandling med metotrexat såvida det inte är *absolut nödvändigt* och alkoholkonsumtion ska undvikas eller minskas (se avsnitt 4.5). Leverenzymerna ska kontrolleras noga hos patienter som tar andra levertoxiska läkemedel samtidigt (t.ex. leflunomid). Detta ska även övervägas vid samtidig administrering av hematotoxiska läkemedel.

Ökad försiktighet krävs hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros har utvecklats i några fall under metotrexatbehandling, utan förhöjda transaminaser.

- Njurfunktionen ska kontrolleras genom njurfunktionstester och urinanalyser. Om serumkreatininvärdena är förhöjda ska dosen reduceras. Om kreatininclearance understiger 30 ml/min ska behandling med metotrexat inte sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Metotrexatbehandling med måttligt höga och höga doser ska inte sättas in om pH i urin understiger 7,0. Alkalisering av urinen måste testas genom upprepade pH-prover (värden på minst 6,8) under minst de första 24 timmarna efter att administreringen av metotrexat har inletts.

- Undersökning av andningsvägarna - patienterna måste följas upp avseende symtom på nedsatt lungfunktion och lungfunktionstester ska utföras vid behov. Lungrelaterade symtom (särskilt en torr, icke-produktiv hosta) eller icke-specifik pneumonit som debuterar under behandlingen med metotrexat kan vara tecken på potentiellt farliga skador och föranleda behandlingsavbrott och noggranna kontroller. Även om den kliniska bilden är skiftande har patienter med metotrexatorsakad lungsjukdom ofta feber, hosta, dyspné eller hypoxemi. Toraxröntgen måste utföras för att utesluta infektion. Akut eller kronisk interstitiell pneumoni, ofta i samband med blodeosinofili, kan inträffa och dödsfall har rapporterats. Patienterna ska informeras om riskerna för pneumoni och uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid ihållande hosta eller dyspné.

Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.

Metotrexat ska sättas ut hos patienter med lungsymtom och omedelbar utredning (med toraxröntgen) ska utföras för att utesluta infektion och tumörer. Om metotrexatorsakad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider sättas in och behandlingen med metotrexat ska inte återupptas.

Lungsjukdom kräver en snabb diagnos och behandlingen med metotrexat ska avbrytas. Metotrexatorsakade lungsjukdomar som pneumonit kan inträffa akut och när som helst under behandlingen, de är inte alltid helt reversibla och har redan observerats vid alla doser (även låga doser på 7,5 mg (3,75 ml) per vecka).

Opportunistiska infektioner kan inträffa under behandling med metotrexat, såsom *Pneumocystis*

Jiroveci-pneumoni, som kan ha dödlig utgång. Om en patient får lungsymtom ska möjligheten av *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni beaktas.

Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med nedsatt lungfunktion.

Särskild försiktighet krävs också vid förekomst av inaktiva kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) eftersom dessa infektioner eventuellt kan aktiveras.

Nedsatt njurfunktion och patienter med risk för nedsatt njurfunktion

Eftersom metotrexat främst elimineras via njurarna förväntas koncentrationerna öka vid nedsatt njurfunktion, vilket i sin tur kan leda till allvarliga biverkningar.

Om det finns risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. hos äldre personer), ska kontroller göras med tätare intervall. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. NSAID), eller potentiellt kan hämma hematopoesen.

Om riskfaktorer som försämrad njurfunktion föreligger, även lindrig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas inte samtidig administrering av NSAID-preparat. Dehydrering kan också förstärka den toxiska effekten av metotrexat.

(Se kontroll av njurfunktionen).

Immunsystemet

På grund av effekterna på immunsystemet kan metotrexat försämra responsen på vaccinationer och påverka resultaten av immunologiska tester. Vaccination med levande vacciner ska inte utföras under metotrexatbehandling.

Maligna lymfom

Maligna lymfom kan inträffa hos patienter som får låga doser metotrexat. I dessa fall måste behandlingen avbrytas. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytostatikabehandling sättas in.

Pleurautgjutning eller ascites

Pleurautgjutning och ascites ska dräneras innan metotrexatbehandling inleds (se avsnitt 4.2).

Tillstånd som medför dehydrering såsom kräkningar, diarré eller stomatit

Tillstånd som medför dehydrering som t.ex. kräkningar, diarré eller stomatit, kan öka toxiciteten på grund av förhöjda halter av den aktiva substansen. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör.

Det är viktigt att konstatera en eventuell ökning av mängden aktiv substans inom 48 timmar efter behandlingsstarten. I annat fall kan irreversibel toxicitet av metotrexat bli följden.

Diarré och ulcerös stomatit kan vara tecken på toxiska effekter och kräva behandlingsavbrott. I annat fall kan hemorragisk enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa. I händelse av hematemes, svartfärgad avföring eller blod i avföringen måste behandlingen avbrytas.

Tillskott av folsyra

Vid akuta toxiska reaktioner av metotrexat kan patienten behöva behandling med folsyra. Hos patienter med reumatoid artrit eller psoriasis kan tillskott av folsyra eller folinsyra minska de toxiska verkningarna av metotrexat såsom gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymvärden.

Innan folsyrapreparat används rekommenderas mätning av vitamin B12-nivåer eftersom folsyra kan dölja en vitamin B12-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

Vitamintillskott

Vitaminpreparat och andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller derivat av dessa kan minska effekten av metotrexat (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Dermatit och solskador

Strålning inducerad dermatit och solskador kan återkomma under metotrexatbehandling ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Hudtoxicitet

Allvarliga, ibland dödliga, hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter en eller flera doser metotrexat.

Encefalopati/leukoencefalopati

Eftersom fall av encefalopati/leukoencefalopati har inträffat hos cancerpatienter som behandlas med metotrexat, kan detta inte uteslutas hos patienter som behandlas för andra indikationer än cancer.

Varning avseende hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E219) och etylparahydroxibensoat (E214). Det kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för en interaktion mellan NSAID och metotrexat ska beaktas hos patienter som får en låg metotrexatdos, särskilt om patienten har nedsatt njurfunktion. Om kombinationsbehandling behövs ska blodstatus och njurfunktion kontrolleras. Försiktighet ska iakttas om NSAID och metotrexat administreras inom 24 timmar, eftersom metotrexatnivån i plasma i detta fall kan öka och leda till toxiska effekter. Djurstudier visade att administrering av NSAID, inklusive salicylsyra, resulterade i minskad tubulär utsöndring av metotrexat och därmed ökade dess toxiska effekter. I kliniska prövningar där NSAID och salicylsyra gavs som adjuvans till metotrexat till patienter med reumatoid artrit sågs emellertid ingen ökning av antalet biverkningar. Behandling av reumatoid artrit med sådana läkemedel kan fortsätta under lågdosbehandling med metotrexat, men endast under noggrann medicinsk kontroll.

Patienter som tar potentiellt hepatotoxiska och hematotoxiska läkemedel under metotrexatbehandling (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin och retinoider) ska följas upp noggrant med avseende på eventuellt ökad levertoxicitet. Alkoholkonsumtion måste undvikas under behandling med metotrexat (se avsnitt 4.4). Regelbunden alkoholkonsumtion och administrering av ytterligare levertoxiska läkemedel ökar sannolikheten för levertoxiska biverkningar av metotrexat. Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel (t.ex. metamizol) ökar sannolikheten för svåra hematotoxiska biverkningar av metotrexat.

Det är viktigt att vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat, antikonvulsiva läkemedel (minskad metotrexathalt i blodet) och 5-fluorouracil (ökad halveringstid för 5-fluorouracil).

Salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider, tiaziddiuretika, orala blodsockersänkande medel, doxorubicin och p-aminobensoesyra undantränger metotrexat från serumalbuminbindningen och ökar därmed biotillgängligheten och toxiciteten (indirekt dosökning).

Probenecid och svaga organiska syror kan också minska den tubulära utsöndringen av metotrexat och därmed leda till indirekt dosökning.

Antibiotika, såsom penicillin, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin, kan i enstaka fall minska renalt clearance av metotrexat och leda till ökade koncentrationer av metotrexat i serum, åtföljt av hematologisk och gastrointestinal toxicitet. Orala antibiotika, såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska upptaget av metotrexat i tarmen eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran eller bakteriemetabolismen.

Om tidigare behandling skett med läkemedel som kan ha biverkningar på benmärgen (t.ex.

sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) måste risken för hematopoetiska störningar beaktas.

Samtidig behandling med läkemedel som kan orsaka folsyrabrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Särskild försiktighet måste därför iaktas hos patienter med befintlig folsyrabrist.

Omvänt kan samtidig administrering av läkemedel som innehåller folinsyra eller vitaminpreparat som innehåller folsyra eller derivat försämra effekten av metotrexat.

Kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat genom att sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen. Detta kan medföra en ökad risk för biverkningar, även om detta i flera studier endast observerats hos enstaka patienter.

Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en risk för kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation när denna kombination används.

Användning av kväveoxid förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolism och ger ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsägbar myelosuppression, stomatit och neurotoxicitet med intratekal administrering. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat ska samtidig användning undvikas.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare, t.ex. omeprazol och pantoprazol, kan leda till interaktioner. Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal eliminering av metotrexat. I ett fall, där metotrexat kombinerades med pantoprazol, hämmades den renala elimineringen av metaboliten 7-hydroximetotrexat, med myalgi och frossa som följd.

Användning av prokarbazin under behandling med metotrexat i höga doser ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, drycker med tillsatt koffein, svart te) ska undvikas vid samtidig behandling med metotrexat eftersom effekten av metotrexat kan minska genom den möjliga interaktionen mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

Kombinationsbehandling med metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni.

Särskilt vid ortopedisk kirurgi, där infektionsrisken är hög, måste kombinationsbehandling med metotrexat och immunmodulerande läkemedel ske med försiktighet.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att interferera med den enterohepatiska cirkulationen.

Risken för fördröjd metotrexatclearance ska beaktas vid kombination med andra cytostatiska läkemedel.

Strålbehandling under användning av metotrexat kan öka risken för mjukdels- eller skelettnekros.

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Serumteofyllin ska därför kontrolleras under samtidig behandling med metotrexat.

Samtidig administrering av merkaptopurin och metotrexat kan öka biotillgängligheten för merkaptopurin, möjligen som resultat av hämmad nedbrytning av merkaptopurin.

Med tanke på de eventuella effekterna på immunsystemet kan metotrexat leda till felaktiga vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att bedöma immunreaktionen). Vaccination med levande vacciner ska undvikas under metotrexatbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida under metotrexatbehandling och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter behandling (se avsnitt 4.4). Innan behandlingen inleds måste fertila kvinnor informeras om risken för missbildningar förknippad med metotrexat och graviditet ska med absolut säkerhet uteslutas med lämpliga metoder, t.ex. graviditetstest. Under behandling ska graviditetstester upprepas efter kliniskt behov (t.ex. efter ett avbrott i preventivmedelsanvändning). Kvinnliga patienter med reproduktiv potential måste få rådgivning om förebyggande och planering av graviditet.

Antikonception hos män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Djurstudier har visat att metotrexat är gentoxiskt till en grad som gör att en risk för gentoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data visar inte på en ökad risk för missbildningar eller missfall efter paternell exponering för metotrexat i låg dos (mindre än 30 mg [15 ml]/vecka). För högre doser saknas tillräckliga data för att bedöma risken för missbildningar eller missfall efter paternell exponering.

Som försiktighetsåtgärd rekommenderas sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partner att använda tillförlitlig preventivmetod under behandling av den manliga patienten och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandling eller i 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). Om graviditet inträffar under behandling med metotrexat och i upp till sex månader därefter ska medicinsk rådgivning ges beträffande risken för biverkningar på barnet på grund av metotrexatbehandlingen. Normal fosterutveckling ska konstateras genom ultraljudsundersökning. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt 5.3). Metotrexat har visat sig vara teratogen hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar, t.ex. kraniala, kardiovaskulära samt i centrala nervsystemet och i extremiteterna).

Metotrexat är en kraftig human teratogen och medför en ökad risk för spontana aborter, intrauterin tillväxthämning och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontana aborter har rapporterats hos 42,5 % av gravida kvinnor exponerade för metotrexat i låg dos (mindre än 30 mg [15 ml]/vecka), jämfört med en rapporterad incidens på 22,5 % hos sjukdomsmatchade patienter behandlade med läkemedel andra än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 % av levande födslar hos kvinnor exponerade för metotrexat i låg dos (mindre än 30 mg [15 ml]/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 % av levande födslar hos sjukdomsmatchade patienter behandlade med läkemedel andra än metotrexat.

Otillräckliga data är tillgängliga för metotrexatexponering under graviditet över 30 mg (15 ml)/vecka, men högre incidenser av spontana aborter och medfödda missbildningar förväntas, särskilt i doser vanligen använda för onkologiska indikationer.

När behandling med metotrexat har avbrutits före befruktning har normala graviditeter rapporterats. Metotrexat får inte administreras under graviditeten när det används för onkologiska indikationer, särskilt under graviditetens första trimester. I varje enskilt fall måste behandlingsnyttan vägas mot den möjliga risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditeten eller om patienten blir gravid under sådan behandling med metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Eftersom metotrexat utsöndras i bröstmjölk och kan orsaka toxicitet hos barn som ammas, är behandling kontraindicerad under amning (se avsnitt 4.3). Om behandling är nödvändig under amningsperioden ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan ge nedsatt fertilitet. Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré hos människa. Dessa effekter förefaller i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling. Vid onkologiska indikationer bör alla kvinnor som planerar att bli gravida konsultera ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt redan före behandlingen, och män bör söka råd beträffande möjligheten till spermaförvaring före behandlingsstarten eftersom metotrexat kan vara gentoxiskt i högre doser (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metotrexat har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom centralnervösa symtom som trötthet, yrsel och dåsig het kan förekomma under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I allmänhet anses biverkningarnas incidens och svårighetsgrad vara dosrelaterade.

Vid cancerbehandling är benmärgshämning och mukositet de vanligaste dosbegränsande biverkningarna av metotrexat. Reaktionernas svårighetsgrad beror på dosen, samt hur och hur länge metotrexat administreras. Mukositet uppträder i allmänhet 3 till 7 dagar efter administreringen av metotrexat, leukopeni och trombocytopeni några dagar senare. Hos patienter med normala elimineringsmekanismer är benmärgshämning och mukositet generellt reversibla inom 14 till 28 dagar.

De allvarligaste biverkningarna av metotrexat är benmärgshämning, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboemboliska händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De oftast förekommande (mycket vanliga) biverkningarna av metotrexat är gastrointestinala besvär (t.ex. stomatit, dyspepsi, buksmärta, illamående, aptitförlust) och avvikande leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), bilirubin och alkaliskt fosfat). Andra ofta förekommande (vanliga) biverkningar är leukopeni, anemi, trombopeni, huvudvärk, trötthet, dåsig het, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerad med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

Biverkningarnas förekomst och svårighetsgrad beror på dosen metotrexat och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid låga doser måste dock behandlande läkare följa upp patienterna noga.

De flesta biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Om biverkningar upptäcks ska antingen dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga motåtgärder vidtas (se avsnitt 4.9). Metotrexat ska endast återinsättas med största försiktighet, efter noggrant övervägande av behandlingsbehovet och med ökad kontroll avseende eventuellt återkommande biverkningar.

Tabell över biverkningar

Frekvenserna som anges i tabellen följer MedDRA-konventionen:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|--------------------------------------|--|----------------------|---|--|
| Infektioner och infestationer | - | Infektioner | Opportunistiska infektioner (ibland dödliga) | Herpes zoster | Sepsis Cytomegalovirus-inducerade infektioner | Nocardia-infektion, Histoplasma- och Cryptococcus-svampinfektion, disseminerad herpes simplex-infektion |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | - | - | Lymfom ¹ | - | - | - |
| Blodet och lymfsystemet | - | Leukocytopeni, trombocytopeni, anemi | Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska sjukdomar | Megaloblastisk anemi | Benmärgsdepression (allvarligt förlopp), aplastisk anemi, lymfoproliferativa sjukdomar ² , eosinofili, neutropeni, lymfadenopati | Blödningar |
| Immunsystemet | - | - | Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, feber, frossa | - | Immunsuppression, allergisk vaskulit (allvarligt toxiskt symptom), hypogammaglobulinemi | - |
| Metabolism och nutrition | - | - | Diabetes mellitus | - | - | - |
| Psykiska störningar | - | - | Depression | Humör-svängningar | Sömnsvårigheter | - |
| Centralt och perifert nervsystem | - | Huvudvärk, trötthet, dåsighet | Kramper, svindel, förvirring | Hemipares, pares | Cerebralt ödem, akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar), letargi, övergående subtil kognitiv dysfunktion, psykoser, afasi, smärta, muskulär asteni eller parestesi i extremiteterna, smakförändringar (metallsmak), irritation, dysartri, ovanliga kranieella förmimmelser, tinnitus | Encefalopati/leukoencefalopati |
| Ögon | - | - | - | Svåra synstörningar | Retinopati, konjunktivit | - |

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|---|---|---|--|---|--|
| Hjärtat | - | - | - | Perikardit, perikardiell effusion, perikardiell tamponad | - | - |
| Blodkär | - | - | - | Trombo-emboliska reaktioner (t.ex. arteriell och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinal-ventrombos, lungemboli), hypotoni | - | - |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | - | Interstitiell alveolit/pneumoni (kan vara dödlig) | Lungfibros | Respiratorisk parafys, Bronkialastma-liknande reaktioner såsom hosta, dyspné och patologiska förändringar på lungfunktions-tester, faryngit | Pneumocystis jiroveci-pneumoni och andra lunginfektioner, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, pleurautgjutning | Pulmonell alveolär blödning ³ |
| Magtarmkanalen | Aptitförlust, illamående, kräkningar, buksmärta, inflammation och ulceration i slemhinnorna i munhåla och svalg, stomatit, dyspepsi | Diarré | Ulceration och blödning i magtarmkanalen | Pankreatit, enterit, malabsorption, melena, gingivit | Toxisk megakolon, hematemes | - |
| Lever och gallvägar | Förhöjda leverenzymvärden (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaliskt fosfat och bilirubin) | - | Leversteatos, fibros och cirros, sänkt serumalbumin | Akut hepatit och levertoxicitet | Akut leverdegeneration, leversvikt, reaktivering av kronisk hepatit | Hepatit och leversvikt ⁴ |
| Hud och subkutan vävnad | - | Erytem, exantem, pruritus | Allvarliga toxiska manifestationer: vaskulit, herpetiforma hudruptioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökning av reumatiska noduli, smärtsamma erosioner i psoriasisplack, ljuskänslighet, ökad hudpigmentering, håravfall, försämrad sårhäkning, urtikaria | Ökade pigmentförändringar på naglarna, onykolys, akne, petekier, blåmärken, erythema multiforme, kutana erytematösa eruptioner, psoriasislesioner kan förvärras vid samtidig UV-behandling, strålnings-dermatit och solskador kan återkomma ("recalled") | Akut paronyki, furunkulos, telangiectasi, hidradenit | - |

| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|---------|---|------------------------------------|---|--|
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | - | - | Osteoporos, artralgi, myalgi | Stressfraktur | - | Osteonekros i käken (sekundär till lymfoproliferativa sjukdomar) |
| Njurar och urinvägar | - | - | Nefropati, inflammation och ulceration i urinblåsan (eventuellt med hematuri), dysuri | Njursvikt, oliguri, anuri, azotemi | Proteinuri | - |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | - | - | Vaginal inflammation och ulceration | Oligospermi, menstruationsstörning | Infertilitet, förlorad libido, impotens, vaginalflytning, gynekomasti | - |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | - | - | - | - | Feber | - |

¹ kan vara reversibelt - se 4.4

² Lymfom/lymfoproliferativa sjukdomar: det har förekommit rapporter om enstaka fall av lymfom och andra lymfoproliferativa sjukdomar som klingade av i ett antal fall efter avslutad behandling med metotrexat.

³ har rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och sammanhörande indikationer

⁴ se anmärkning om leverbiopsi i avsnitt 4.4

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn och ungdomar förväntas vara desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Symtomen efter oral överdosering drabbar främst de hematopoetiska och gastrointestinala systemen. Symtomen är leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgssuppression, mukositet, stomatit, oral ulceration, illamående, kräkningar, gastrointestinal ulceration och blödning. Fall av överdosering har rapporterats, ibland dödliga, på grund av att patienten felaktigt tagit oralt metotrexat dagligen i stället för en gång i veckan. I dessa fall rapporterades oftast hematologiska och gastrointestinala symtom.

Det finns rapporter om dödsfall på grund av sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Behandling av överdos

Kalciumfolinat är en specifik antidot som neutraliserar de toxiska biverkningarna av metotrexat. Vid oavsiktlig överdosering ska samma dos av kalciumfolinat eller högre än den tillförda metotrexatdosen ges intravenöst eller intramuskulärt inom en timme. Doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

Vid kraftig överdosering kan vätsketillförsel och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller

peritonealdialys har visats påskynda elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermitterande hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, antimetaboliter, folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA01

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som, i egenskap av antimetabolit, tillhör klassen cytotoxiska aktiva substanser. Det utövar sin verkan genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar därmed DNA-syntesen.

Det har ännu inte gått att klarlägga om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit och kronisk polyartrit beror på en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv verkan, eller i vilken utsträckning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid de inflammerade ställena bidrar till denna effekt.

Snabbt prolifererande vävnad såsom maligna celler, benmärg, fetala celler, hudepitel och slemhinna är generellt känsligare för verkan av metotrexat. Cellproliferationen är vanligen större i maligna tumörer än i normal vävnad och metotrexat kan därför utöva en oförminskad effekt på den maligna vävnadens tillväxt, utan att orsaka irreversibla skador på normal vävnad.

Vid psoriasis är cellproliferationen i epitelet betydligt ökad jämfört med i normal hud. Denna skillnad i proliferationshastighet är utgångspunkten för användning av metotrexat vid särskilt svår generaliserad behandlingsresistent psoriasis och psoriasisartrit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från magtarmkanalen. Vid administrering i låga doser (7,5 mg/m² till 80 mg/m² kroppsytan), är den genomsnittliga biotillgängligheten för metotrexat cirka 70 %, men avsevärda skillnader hos samma individ och mellan olika individer kan förekomma (25–100 %). Maximala serumkoncentrationer uppnås inom 1–2 timmar.

Data från en randomiserad prövning på patienter med juvenil reumatoid artrit (i åldern 2,8 till 15,1 år) visade på större oral biotillgänglighet för metotrexat i fastande tillstånd. Hos barn med JIA ökade den dosnormaliserade arean under kurvan plasmakoncentration–tid (AUC) för metotrexat med barnens ålder, och var lägre än hos vuxna. Dosnormaliserad AUC för metaboliten 7-hydroximetotrexat var inte åldersberoende.

Distribution

Metotrexat är till cirka 50 % bundet till serumproteiner. Efter distribution ansamlas det främst i levern, njurarna och mjälten i form av polyglutamater, som kan finnas kvar i veckor eller månader.

Genomsnittlig terminal halveringstid är 6–7 timmar, med avsevärda variationer (3–17 timmar). Halveringstiden kan förlängas upp till fyra gånger hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker främst i oförändrad form genom glomerulär filtration och aktiv utsöndring i proximala njurtubuli.

Cirka 5–20 % av metotrexat och 1–5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

Vid nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Det är inte känt om nedsatt leverfunktion leder till nedsatt eliminering.

Metotrexat passerar placentabariären hos råttor och apa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Studier av kronisk toxicitet hos mus, råttor och hund visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression och levertoxicitet.

Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råttor, mus och hamster visade inga tecken på någon karcinogen potential hos metotrexat. Metotrexat indicerar gen- och kromosommutationer *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt hos människa misstänks.

Reproduktionstoxikologi

Teratogena effekter har observerats hos fyra arter (råttor, mus, kanin och katt). Hos rhesusapor inträffade inte några missbildningar jämförbara med dem som ses hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 400
Glycerol
Apelsinarom
Sukralos
Etylparahydroxibensoat (E214)
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)
Citronsyramonohydrat
Trinatriumcitrat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska
20 månader.

Efter första öppnandet:

3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut flaskan väl (se avsnitt 6.6).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

75 ml barnstensfärgad flaska av typ III-glas med manipuleringskyddande, barnskyddande förslutning (polypropen med expanderad polyetenfilm) innehållande 60 ml oral lösning.

Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter av LDPE samt en 10 ml vit doseringsspruta av polypropen (med längre graderingsstreck varje 1 ml och kortare streck varje 0,25 ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

Alla som hanterar metotrexat ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när de hanterar metotrexat.

Kontakt med hud och slemhinnor måste undvikas. Om metotrexat kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

Spill måste omedelbart torkas upp.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera metotrexat.

Föräldrar/vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara metotrexat utom räckhåll för barn, helst i ett låst skåp.

Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Förvara flaskan väl tillsluten för att skydda läkemedlet och minimera risken för oavsiktligt spill. Normala försiktighetsåtgärder för hantering av cytostatika ska följas.

Anvisningar för användning av medföljande spruta

1. Ta på engångshandskar före hanteringen.
2. Skaka flaskan.
3. Ta bort flaskans lock och tryck fast adaptern ordentligt på flaskan.
4. Tryck in doseringssprutans spets i hålet på adaptern.
5. Vänd flaskan upp och ned.
6. Dra tillbaka sprutkolven **LÅNGSAMT** så att läkemedlet dras upp från flaskan och in i sprutan, tills den **BREDASTE delen av den vita sprutkolven är i linje med den svarta linje på sprutan** som anger den önskade dosen. **MÅT INTE mot den smala spetsen på kolven**. Om det finns bubblor i sprutan upprepas proceduren tills bubblorna försvunnit.
7. Vänd flaskan rätt igen och ta försiktigt bort sprutan från adaptern, medan du håller i sprutans cylinder och inte i kolven.
8. Kontrollera att dosen i spruten är korrekt.
9. Se till att patienten sitter eller står upp innan du ger läkemedlet.
10. Placera försiktigt sprutspetsen i patientens mun och rikta den mot insidan av kinden.
11. Tryck långsamt och försiktigt in kolven och spruta läkemedlet försiktigt mot insidan av kinden. Tryck **INTE** in kolven för hårt eller spruta ut läkemedlet i bakre delen av munnen eller svalget, eftersom det kan orsaka kvävning. Kolven ska försiktigt tryckas in tills den når botten och klickar på plats.
12. Ta bort sprutan från patientens mun.
13. Be patienten svälja läkemedlet och sedan dricka lite vatten så att inget läkemedel finns kvar i munnen.
14. Sätt tillbaka locket på flaskan med adaptern kvar. Se till att locket är väl tillslutet.
15. Tvätta sprutan omedelbart efter användningen med rent, varmt tvålsvatten och skölj noga. Sprutan ska hållas under vatten och kolven dras ut och in flera gånger tills alla spår av

läkemedlet har avlägsnats från sprutans insida, även spetsen. Kolven och cylindern separeras sedan och båda tvättas noga i det varma tvålvattnet. Därefter sköljs de noga under KALLT vatten. Överflödigt vatten skakas av innan delarna torkas torra med ren pappersduk. Kolv och cylinder ska förvaras i en ren och torr behållare tillsammans med läkemedlet, och åter monteras inför nästa användning. Alla sprutans delar ska vara helt torra innan de används till nästa dos.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Therakind Ltd
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1172/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 mars 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats (<http://www.ema.europa.eu>)

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Jylamvo i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inklusive kommunikationsmedia, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

I varje medlemsstat där Jylamvo marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att all vårdpersonal som förväntas ordinera eller lämna ut Jylamvo har tillgång till följande utbildningspaket:

- Produktresumén
- Bipacksedeln
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvuduppgifter:

- Anmärkningar om vikten av att rapportera biverkningar
- Ett yttrande om att det är den förskrivande läkaren som ansvarar för att bestämma vilka patienter som kan vara lämpliga för självadministrering av Jylamvo i hemmet. För varje recept som skrivs ut ska hälso- och sjukvårdspersonalen råda patienten och/eller vårdgivaren om hur den ordinerade dosen ska mätas.
- Utförlig beskrivning av lösningens styrka och dosmängderna för att hjälpa till att förtydliga lämplig dos av den orala lösningen.
- Information om behandling med Jylamvo, administrering och dosering. Läkare ska alltid förskriva dosen i mg med motsvarighet i ml baserat på den korrekta åldern på patienten.
- Potentiellt fatal överdosering till följd av medicineringsfel
- Orsaker till medicineringsfel, svårighetsgrad och resultat.
- Påminnelse om att råda patienterna om oavsiktligt intag av en dos varje dag istället för varje vecka vid t.ex. icke-maligna indikationer
- Rekommendation att följa upp patienterna avseende tecken och symtom på överdosering (dessa drabbar främst det hematopoetiska systemet and magtarmkanalen)
- Hantering av överdosering (inräknat användning av kalciumfolinat och dosavbrott).

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Jylamvo 2 mg/ml oral lösning
metotrexat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml lösning innehåller 2 mg metotrexat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även etylparahydroxibensoat (E214) och natriummetylparahydroxibensoat (E219).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning

60 ml flaska
Flaskadapter
10 ml doseringsspruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas enligt läkares förskrivning med hjälp av medföljande doseringsspruta.
Skakas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Använd en gång i veckan vid artrit och psoriasis.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatika: Hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:
Kasseras 3 månader efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Therakind Limited
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1172/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

-

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jylamvo 2 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jylamvo 2 mg/ml oral lösning
metotrexat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml lösning innehåller 2 mg metotrexat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även etylparahydroxibensoat (E214) och natriummetylparahydroxibensoat (E219).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning.

60 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Tas enligt läkares förskrivning med hjälp av medföljande doseringsspruta.
Skakas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Använd en gång i veckan vid artrit och psoriasis.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatika: Hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:
Kasseras 3 månader efter första öppnandet.
Öppningsdatum:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Therakind Limited
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1172/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Jylamvo 2 mg/ml oral lösning metotrexat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Jylamvo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Jylamvo
3. Hur du tar Jylamvo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jylamvo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Jylamvo är och vad det används för

Jylamvo är ett läkemedel som

- minskar tillväxten av vissa celler i kroppen som snabbt förökar sig (ett läkemedel mot cancer)
- minskar oönskade reaktioner hos kroppens egna försvarsmekanismer (ett immunhämmande medel)
- har anti-inflammatorisk effekt.

Jylamvo används till patienter med

- följande reumatiska sjukdomar och hudsjukdomar:
 - aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna
 - polyartritiska former (när fem eller fler leder är drabbade) av aktiv, svår juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos ungdomar och barn i åldern 3 år och äldre, när behandling med icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inte har varit tillräcklig
 - svår behandlingsresistent funktionsnedsättande psoriasis där andra typer av behandlingar inte har varit tillräckliga (såsom ljusbehandling, psoralen och ultraviolet A-strålning (PUVA) och retinoider), samt vid svår psoriasis som även drabbar lederna (psoriasisartrit) hos vuxna patienter
- akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 3 år och äldre.

Du måste tala med läkare om du inte mår bättre eller om du mår sämre.

2. Vad du behöver veta innan du tar Jylamvo

Ta inte Jylamvo

- om du är allergisk mot metotrexat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om din njurfunktion är allvarligt nedsatt (eller din läkare bedömer att du har en allvarlig njurfunktionsnedsättning)
- om din leverfunktion är nedsatt
- om du har någon blodsjukdom som t.ex. benmärgshypoplasi, lågt antal vita blodkroppar, lågt

- antal blodplättar, eller kraftig anemi (blodbrist)
- om du dricker stora mängder alkohol
- om du har ett försvagat immunsystem
- om du har en allvarlig infektion, t.ex. tuberkulos eller HIV
- om du har sår i magsäcken eller tarmarna
- om du har inflammerade slemhinnor i munhålan, eller har munsår
- om du är gravid eller ammar (se avsnittet ”Graviditet, amning och fertilitet”)
- om du nyligen har vaccinerats eller inom kort ska vaccineras med levande vaccin.

Varningar och försiktighet

Viktig varning om dosering av Jylamvo (metotrexat):

Denna orala lösning innehåller 2 milligram (mg) metotrexat per 1 milliliter (ml) lösning. Skalan på doseringssprutan är i milliliter och inte milligram.

Ta Jylamvo endast en gång i veckan för behandling av reumatiska sjukdomar eller hudsjukdomar (RA, JIA, psoriasis eller psoriasisartrit).

För stor mängd Jylamvo kan vara dödlig.

Läs avsnitt 3 i denna bipacksedel mycket noga.

Om du har frågor, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Jylamvo

- om du har diabetes mellitus och behandlas med insulin
- om du har inaktiva, kroniska infektioner (t.ex. tuberkulos, hepatit B eller C, bältros [herpes zoster]), eftersom dessa kan blossa upp
- om du har haft någon lever- eller njursjukdom
- om du har problem med lungfunktionen
- om du är mycket överviktig
- om du har onormala vätskeansamlingar i buken (ascites) eller runt lungorna (pleurautgjutning)
- om du är uttorkad eller lider av någon åkomma som leder till uttorkning (kräkningar, diarré, förstoppning, inflammation i munslemhinnan).

Om du fått problem med huden efter strålbehandling (strålningsdermatit) eller fått solskador, kan dessa reaktioner återkomma när du behandlas med metotrexat.

Förstorade lymfkörtlar (lymfom) kan inträffa hos patienter som får metotrexat i låga doser. I så fall måste behandlingen avbrytas.

Akut blödning från lungorna hos patienter med bakomliggande reumatisk sjukdom har rapporterats med metotrexat. Om du får symtom som blod i saliv eller blodiga upphostningar ska du omedelbart kontakta läkare.

Diarré kan vara en biverkning av Jylamvo och innebär att behandlingen måste avbrytas. Tala med läkaren om du har diarré.

Vissa sjukdomar i hjärnan (encefalopati/leukoencefalopati) har rapporterats hos cancerpatienter som får metotrexat. Sådana biverkningar kan inte uteslutas när metotrexat ges för att behandla andra sjukdomar.

Hudförändringar på grund av psoriasis kan förvärras under behandling med metotrexat om man behandlas med UV-ljus.

Metotrexat påverkar tillfälligt spermie- och äggproduktionen. Metotrexat kan orsaka missfall och allvarliga missbildningar. Du och din partner ska undvika att skaffa barn under tiden du får metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Se även avsnittet ”Graviditet, amning och fertilitet”.

Rekommenderade uppföljnings- och försiktighetsåtgärder

Allvarliga biverkningar kan uppkomma, även om metotrexat ges i låga doser. För att upptäcka biverkningarna så tidigt som möjligt måste läkaren göra vissa undersökningar och laborietester.

Innan behandlingen inleds

Läkaren ska ta blodprover innan behandlingen startar för att kontrollera hur dina njurar och din lever fungerar. Eventuellt görs också en röntgen av bröstkorgen. Andra tester kan också komma att utföras före och efter behandlingen. Missa inte dina inbokade provtagningar.

Om resultatet av något test är onormalt kommer behandlingen inte att återupptas förrän alla värden åter är normala.

Barn, ungdomar och äldre

Barn, ungdomar och äldre personer som behandlas med metotrexat ska följas upp särskilt noggrant för att man snabbt ska kunna upptäcka viktiga biverkningar.

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn yngre än 3 år eftersom erfarenheterna i denna åldersgrupp är otillräckliga.

Andra läkemedel och Jylamvo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Kom ihåg att informera din läkare om att du behandlas med Jylamvo om du ordineras ett annat läkemedel under behandlingen.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar följande läkemedel:

- andra läkemedel mot reumatoid artrit eller psoriasis, t.ex. leflunomid, azatioprin (används även för att förhindra avstötning av organ efter transplantation), sulfasalazin (används även vid ulcerös kolit)
- ciklosporin (för att undertrycka immunsystemet)
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller salicylater (läkemedel mot smärta och/eller inflammation såsom acetylsalicylsyra, diklofenak och ibuprofen eller pyrazol)
- levande vacciner
- diuretika, som minskar vätskeansamling
- läkemedel för sänkning av blodsockervärdena, t.ex. metformin
- retinoider (för behandling av psoriasis och andra hudsjukdomar)
- anti epileptika (för att förhindra krampanfall)
- barbiturater (sömnmedel)
- lugnande medel
- p-piller
- probenecid (mot gikt)
- antibiotika
- pyrimetamin (för att förebygga och behandla malaria)
- vitaminpreparat som innehåller folsyra
- protonpumpshämmare (för behandling av halsbränna, magsår och andra magproblem)
- teofyllin (mot andningssvårigheter)
- merkaptopurin (för behandling av vissa former av leukemi).
- cancerbehandlingar (t.ex. doxorubicin och prokarbazin under behandling med metotrexat i höga doser)

Jylamvo med mat, dryck och alkohol

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat. När du har tagit en dos ska du dricka lite vatten och svälja den så att du säkert har tagit hela dosen och inte har kvar något metotrexat i munnen. Drick inte alkohol under behandlingen med Jylamvo och undvik att dricka stora mängder kaffe, drycker med tillsatt koffein, eller svart te. Se till att dricka mycket under behandlingen med Jylamvo eftersom

uttorkning kan öka biverkningarna av metotrexat.

Graviditet

Använd inte Jylamvo under graviditet om inte läkaren har förskrivit det som cancerbehandling. Metotrexat kan orsaka missbildningar, fosterskador och missfall. Det förknippas med missbildningar av skalle, ansikte, hjärta och blodkärl, hjärna och armar och ben. Det är därför mycket viktigt att metotrexat inte ges till gravida kvinnor eller kvinnor som planerar att bli gravida om det inte används som cancerbehandling.

När läkemedlet ska användas hos fertila kvinnor vid andra tillstånd än cancer, måste en eventuell graviditet uteslutas, t.ex. genom graviditetstest, innan behandlingen inleds.

Använd inte Jylamvo om du försöker bli gravid. Du måste undvika att bli gravid medan du tar metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Se till att använda effektiva preventivmedel under hela denna tid (se även avsnittet ”Varningar och försiktighetsåtgärder”).

Om du blir gravid under behandlingen eller misstänker att du kan vara gravid ska du omedelbart kontakta läkare så snart som möjligt. Om du blir gravid under behandlingen ska du erbjudas rådgivning om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen.

Om du vill bli gravid ska du tala med din läkare som kan remittera dig till specialistrådgivning innan den planerade behandlingsstarten.

Amning


Du ska inte amma under behandlingen eftersom metotrexat passerar över i bröstmjölken. Om läkaren anser att det är absolut nödvändigt att du fortsätter din behandling med metotrexat måste du sluta amma.

Manlig fertilitet

Tillgängliga uppgifter visar inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall om fadern tar metotrexat i en dos lägre än 30 mg (15 ml)/vecka. Risken kan dock inte helt uteslutas och det finns ingen information om högre metotrexatdoser. Metotrexat kan ha gentoxiska effekter. Det betyder att läkemedlet kan orsaka genmutationer. Metotrexat kan påverka spermie- och äggproduktionen, vilket kan ha samband med missbildningar hos fostret.

Du ska undvika att göra en kvinna gravid eller att donera sperma medan du behandlas med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling. Eftersom behandling med metotrexat i högre doser vanligen används för behandling av cancer kan leda till infertilitet och genmutationer rekommenderas manliga patienter som behandlas med metotrexat i doser över 30 mg (15 ml)/vecka att överväga möjligheten till spermieförvaring innan behandlingen påbörjas (se även avsnittet ”Varningar och försiktighetsåtgärder”).

Körförmåga och användning av maskiner

 Varning: Detta läkemedel kan påverka din reaktionsförmåga och din förmåga att framföra fordon.

Under behandlingen med Jylamvo kan biverkningar förekomma som påverkar centrala nervsystemet, såsom trötthet och yrsel. Ibland kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara påverkad. Om du känner dig trött eller yr ska du inte köra något fordon eller använda maskiner.

Jylamvo innehåller etylparahydroxibensoat och natriummetylparahydroxibensoat

Etylparahydroxibensoat (E214) och natriummetylparahydroxibensoat (E219) kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

3. Hur du tar Jylamvo

Jylamvo ska endast skrivas ut av läkare som väl känner till läkemedlets egenskaper och hur det verkar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om man tar Jylamvo på fel sätt kan det leda till svåra biverkningar och till och med dödsfall.

Läkaren avgör hur länge du ska ta behandlingen. Behandling av reumatoid artrit, svår juvenil idiopatisk artrit, svår psoriasis och svår psoriasisartrit med Jylamvo är en långtidsbehandling.

Rekommenderad dos

Din läkare kommer att bestämma vilken dos av Jylamvo du ska ta med hänsyn till vilken sjukdom du behandlas för, hur allvarlig den är och ditt allmänna hälsotillstånd. Håll dig strikt till dosen och följ exakt läkarens anvisningar om när läkemedlet ska tas.

Dosering vid reumatiska sjukdomar och hudsjukdomar (RA, JIA och psoriasis eller psoriasisartrit)

Ta Jylamvo **endast en gång i veckan**. Bestäm i samråd med din läkare vilken veckodag som du ska ta läkemedlet.

Dosering hos vuxna med reumatoid artrit:

Den vanliga startdosen är 7,5 mg (3,75 ml), en gång i veckan.

Dosering för psoriasis och psoriasisartrit:

Den vanliga startdosen är 7,5 mg (3,75 ml), en gång i veckan.

Läkaren kan höja dosen om den använda dosen inte är effektiv men tolereras väl.

Läkaren kan justera dosen för att den anpassa den efter hur behandlingen fungerar för dig och beroende på eventuella biverkningar.

Dosering vid akut lymfatisk leukemi (ALL)

Läkaren berättar vilken dos du ska ta för din sjukdom och när du ska ta den. Håll dig strikt till denna dos.

Användning till barn och ungdomar

Läkaren kommer att beräkna den önskade dosen från barnets kroppsytta (m^2), och dosen uttrycks som mg/m^2 .

Äldre

Eftersom äldre patienter har nedsatt lever- och njurfunktion och lägre folsyrareserver, ska en relativt sett lägre dos väljas till dem.

Hur du tar läkemedlet

I Jylamvoförpackningen ingår en flaska med lock som innehåller läkemedlet, en flaskadapter och en vit doseringsspruta. Använd alltid den medföljande sprutan för att ta läkemedlet.

Om du är förälder eller vårdgivare och ska ge läkemedlet ska du tvätta händerna före och efter att du har gett en dos. Torka upp spill omedelbart. Använd engångshandskar för att skydda dig när du hanterar Jylamvo.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera metotrexat.

Om Jylamvo kommer i kontakt med hud, ögon eller näsa ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

Jylamvo ska tas oralt (via munnen) och är färdigt att använda.

Observera att denna orala lösning innehåller 2 milligram (mg) metotrexat per 1 milliliter (ml) lösning. Skalan på doserings sprutan är i milliliter och inte milligram.

Metotrexat kan tas med eller utan mat. När du har tagit en dos ska du dricka lite vatten och svälja, så att du säkert har tagit hela dosen och inte har kvar något metotrexat i munnen.

Följ dessa instruktioner när du använder läkemedlet:

1. Ta på engångshandskar före hanteringen.
2. Skaka flaskan.
3. Ta bort flaskans lock och tryck fast adaptorn ordentligt på flaskan.
4. Tryck in doseringssprutans spets i hålet på adaptorn.
5. Vänd flaskan upp och ned.
6. Dra tillbaka sprutkolven LÅNGSAMT så att läkemedlet dras upp från flaskan och in i sprutan, tills den BREDASTE delen av den vita sprutkolven är i linje med den svarta linje på sprutan som anger den önskade dosen. MÅT INTE mot den smala spetsen på kolven. Om det finns bubblor i sprutan upprepas proceduren tills bubblorna försvunnit.
7. Vänd flaskan rätt igen och ta försiktigt bort sprutan från adaptorn, medan du håller i sprutans cylinder och inte i kolven.
8. Kontrollera att dosen i sprutan är korrekt.
9. Se till att patienten sitter eller står upp innan du ger läkemedlet.
10. Placera försiktigt sprutspetsen i patientens mun och rikta den mot insidan av kinden.
11. Tryck långsamt och försiktigt in kolven och spruta läkemedlet försiktigt mot insidan av kinden. Tryck INTE in kolven för hårt eller spruta ut läkemedlet i bakre delen av munnen eller svalget, eftersom det kan orsaka kvävning. Kolven ska försiktigt tryckas in tills den når botten och klickar på plats.
12. Ta bort sprutan från patientens mun.
13. Be patienten svälja läkemedlet och sedan dricka lite vatten så att inget läkemedel finns kvar i munnen.
14. Sätt tillbaka locket på flaskan med adaptorn kvar. Se till att locket är väl tillslutet.
15. Tvätta sprutan omedelbart efter användningen med rent, varmt tvålsvatten och skölj noga. Sprutan ska hållas under vatten och kolven dras ut och in flera gånger tills alla spår av läkemedlet har avlägsnats från sprutans insida, även spetsen. Kolven och cylindern separeras sedan och båda tvättas noga i det varma tvålsvattnet. Därefter sköljs de noga under KALLT vatten. Överflödigt vatten skakas av innan delarna torkas torra med ren pappersduk. Kolv och cylinder ska förvaras i en ren och torr behållare tillsammans med läkemedlet, och åter monteras inför nästa användning. Alla sprutans delar ska vara helt torra innan de används till nästa dos.

Upprepa ovanstående instruktioner för varje dos enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Om du har tagit för stor mängd av Jylamvo

Följ läkarens rekommendationer. Ändra aldrig dosen på eget initiativ.

Om du misstänker att du (eller någon annan) har tagit för mycket Jylamvo ska du omedelbart meddela din läkare eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus. Läkaren avgör om du behöver någon behandling.

En överdos av metotrexat kan orsaka allvarliga reaktioner. Symtomen på överdos kan vara blödning, ovanlig svaghetskänsla, sår i munnen, illamående, kräkningar, svartfärgad eller blodig avföring, blodiga upphostningar eller blodiga kräkningar som ser ut som kaffesump, samt minskad mängd urin. Se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Ta med dig läkemedelsförpackningen till läkare eller sjukhus. Motmedel vid en överdos är kalciumfolinat.

Om du har glömt att ta Jylamvo

Ta aldrig dubbel dos för att kompensera för glömd dos utan fortsatt med den ordinerade dosen. Be din läkare om råd.

Om du slutar att ta Jylamvo

Gör inget uppehåll i eller avsluta behandlingen med Jylamvo utan att först tala med din läkare. Om du misstänker att du har en allvarlig biverkning ska du omedelbart tala med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren om du plötsligt får pipande andning, svårt att andas, svullnad av ögonlock, ansikte eller läppar, hudutslag eller klåda (särskilt över hela kroppen).

Kontakta läkaren omedelbart om du får någon av biverkningarna nedan:

- andningsproblem (med allmän sjukdomskänsla, torr irriterande hosta, andfåddhet, svårt att andas, bröstsmärtor eller feber)
 - blod i saliv eller upphostningar*
 - svår fjällning eller blåsbildning i huden
 - ovanlig blödning (även blodkräkning), blåmärken eller näsblödning
 - illamående, kräkningar, obehag från buken eller svår diarré
 - munsår
 - svart eller tjärfärgad avföring
 - blod i urin eller avföring
 - små röda prickar i huden
 - feber, halsont, influensaliknande symtom
 - gulfärgning av huden (gulsot) eller mörkfärgad urin
 - smärtor och problem med att kissa
 - törst och/eller täta vattenkastningar
 - krampanfall
 - medvetslöshet
 - dimsyn eller nedsatt syn
 - kraftig trötthet.
- *har rapporterats när metotrexat använts till patienter med bakomliggande reumatisk sjukdom.

Följande biverkningar har också rapporterats:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- aptitförlust, illamående, kräkningar, buksmärter, matsmältningsbesvär, inflammation och sår i mun och svalg
- förhöjda leverenzymvärden i blodprover.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- infektioner
- försämrad blodkroppsbildning med sänkt antal vita och/eller röda blodkroppar och/eller blodplättar (leukocytopeni, anemi, trombocytopeni)
- huvudvärk, trötthet, yrsel
- lunginflammation (pneumoni) med torrhosta, andfåddhet och feber
- diarré
- utslag, rodnad och kliande hud.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- lymfom (knutor på halsen, i ljumskarna eller armhålorna tillsammans med ryggvärk, viktnedgång eller nattliga svettningar)
- allvarliga allergiska reaktioner
- diabetes
- depression
- yrsel, förvirring, krampanfall
- lungskada
- sår och blödning i magtarmkanalen
- leversjukdomar, minskad mängd protein i blodet
- nässelutslag, hudreaktion i starkt ljus, brunfärgad missfärgning av huden, håravfall, ökat antal reumatiska noduli (små knutor under huden), bältros, smärtsam psoriasis, långsam sår läkning
- led- eller muskelvärk, osteoporos (benskörhet)
- njursjukdom, inflammation eller sår i urinblåsan (eventuellt med blod i urinen), smärtsam urinering
- inflammation och sår i vagina.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- en blodsjukdom som kännetecknas av mycket stora röda blodkroppar (megaloblastisk anemi)
- humörsvängningar
- svaghet vid rörelser, kan vara begränsat till höger eller vänster kroppshalva
- svåra synstörningar
- inflammation i hjärtsäcken, vätskeansamling i hjärtsäcken
- lågt blodtryck, blodproppar
- tonsillit, andningsuppehåll, astma
- inflammation i bukspottkörteln, inflammation i magtarmkanalen, blodig avföring, inflammerat tandkött, matsmältningsbesvär
- akut hepatit (leverinflammation)
- missfärgade naglar, akne, röda eller lila prickar på grund av blödning från blodkärl
- förvärrad psoriasis vid behandling med UV-ljus
- hudskador som liknar solbränna eller dermatit (eksem) efter strålbehandling
- benbrott
- njursvikt, minskad eller ingen urinproduktion, onormala mängder elektrolyter i blodet
- försämrad spermieproduktion, menstruationsstörningar.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- systemiska virus-, svamp- eller bakterieinfektioner
- allvarlig benmärgssjukdom (anemi), svullna körtlar
- lymfoproliferativa sjukdomar (kraftig tillväxt av vita blodkroppar)
- sömnlöshet
- värk, muskelsvaghet, förändrat smaksinne (metallsmak), hjärnhinneinflammation som leder till förlamning eller kräkningar, stickningar i armar och ben
- nedsatt rörlighet hos talmuskulerna, talsvårigheter, språkproblem, sömnlighet eller trötthet, förvirring, ovanliga förmimmelser i huvudet, svullnad av hjärnan, ringningar i öronen
- röda ögon, skador på näthinna i ögonen
- vätskeansamling i lungorna, infektion i lungorna
- blodkräkning, svåra komplikationer i magtarmkanalen
- leversvikt
- infektion i fingernaglarna, lossnande nagel från nagelbädden, bölder, vidgning av små blodkärl, skador på blodkärlen i huden, allergisk inflammation i blodkärlen
- protein i urinen
- förlorad sexlust, erektionsproblem, flytning från vagina, infertilitet, förstörade bröstkörtlar hos män (gynekomasti)
- feber.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- sjukliga förändringar i den vita hjärnsubstansen (leukoencefalopati)
- blödningar
- blödning från lungorna*
- skelettskada i käken (orsakad av kraftig tillväxt av vita blodkroppar).

*har rapporterats när metotrexat använts till patienter med bakomliggande reumatisk sjukdom.

Metotrexat kan minska antalet vita blodkroppar och därmed försämra ditt immunförsvar.

Om du får symtom på en infektion, t.ex. feber eller kraftigt nedsatt allmäntillstånd, eller feber med lokala tecken på en infektion såsom halsont/inflammation i svalget eller munnen eller svårigheter att kissa, ska du omedelbart söka läkare. Blodprov tas för att kontrollera om du har lågt antal vita blodkroppar (agranulocytos). Det är viktigt att du informerar läkaren om alla läkemedel du tar.

Metotrexat kan ge allvarliga (ibland livshotande) biverkningar. Läkaren kommer därför att ta prover för att kontrollera eventuella förändringar i ditt blod (t.ex. lågt antal vita blodkroppar, lågt antal blodplättar, lymfom), i njurarna eller i levern.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Jylamvo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut flaskan väl för att förhindra att läkemedlet förstörs och för att minska risken för oavsiktligt spill.

Efter det första öppnandet ska oanvänt läkemedel kasseras efter 3 månader.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika - rådfråga apotekspersonal.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är metotrexat. En ml lösning innehåller 2 mg metotrexat.

Övriga innehållsämnen är: makrogol 400, glycerol, apelsinarom, sukralos, etylparahydroxibensoat (E214), natriummetylparahydroxibensoat (E219), citronsyra, trinatriumcitrat och renat vatten. Se avsnitt 2 ”Jylamvo innehåller etylparahydroxibensoat och natriummetylparahydroxibensoat”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Jylamvo är en klar, gul lösning. Den är förpackad i en brun glasflaska som innehåller 60 ml lösning

och har ett barnskyddande lock. Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter och en vit doseringsspruta.

Innehavare av godkännande för försäljning

Therakind Limited
314 Regents Park Road
London
N3 2JX
Storbritannien

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för metotrexat är CHMP:s slutsatser följande:

Metotrexatbehandling för icke-onkologiska indikationer görs enligt en doseringsregim med dosering en gång i veckan. Oavsiktlig daglig dosering snarare än en gång i veckan kan vara potentiellt dödlig. Produktinformationen ska därför uppdateras. Varningen om dosering en gång i veckan ska vara mer framträdande i produktinformationen (produktresumé, bipacksedel, märkning).

I nyligen publicerade artiklar, i vilka effekter av lågdos metotrexat på manlig fertilitet och resultat av graviditet efter paternell exponering undersöktes, kunde man inte visa en ökad risk för missbildningar och missfall. Produktresumén är uppdaterad för att bättre reflektera det aktuella vetenskapliga kunskapsläget.

I en nyligen genomförd stor prospektiv studie undersöktes den kumulativa risken för spontan abort och allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för lågdos metotrexat (<30 mg/vecka). Produktresumén är uppdaterad för att reflektera ny information om risker vid graviditet, förebyggande av graviditet, patientrådgivning, typ av rapporterade missbildningar och medicinsk rådgivning vid graviditet.

Den nuvarande formuleringen att *”i en nyligen genomförd studie gick det inte att fastställa att metotrexat ökar risken för incidensen av lymfom”* ska raderas eftersom ett sådant uttalande kan lämna intrycket att metotrexat inte är förknippat med lymfoproliferativa sjukdomar/lymfom.

Ett antal nyligen publicerade artiklar rapporterade om metotrexat-relaterad osteonekros i käken eller lymfoproliferativa sjukdomar hos patienter med osteonekros i käken, och gav starka belägg för ett en kausal effekt av metotrexat på denna biverkning. Produktresumén för läkemedel innehållande metotrexat avsett för behandling av reumatoid artrit är uppdaterad för att reflekterade denna information.

Både metotrexat och kväveoxid hämmar folatmetabolism. Med hänsyn till den biologiska rimligheten för denna interaktion är produktresumén för läkemedel innehållande metotrexat uppdaterad för att återspegla detta och för att ange att samtidig användning ska undvikas.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metotrexat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller metotrexat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.