ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jylamvo 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Ένα ml διαλύματος περιέχει 2 mg μεθυλο-υδροξυβενζοϊκού (ως άλας νατρίου) και 0,2 mg αιθυλο-υδροξυβενζοϊκού.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.
Διαυγές διάλυμα, κίτρινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Jylamvo χρησιμοποιείται στις ακόλουθες ενδείξεις:

Ρευματικές και δερματικές παθήσεις

- Ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα σε ενήλικους ασθενείς.
- Πολυαρθρικές μορφές ενεργού, νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (juvenile idiopathic arthritis, JIA) βαριάς μορφής σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, όταν η ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι ανεπαρκής.
- Ανθεκτική στη θεραπεία ψωρίαση βαριάς μορφής που προκαλεί αναπηρία και η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας, όπως φωτοθεραπεία, θεραπεία με ψωραλένιο και υπεριώδη ακτινοβολία Α (PUVA) και ρετινοειδή, καθώς και ψωριασική αρθρίτιδα βαριάς μορφής σε ενήλικους ασθενείς.

Στην ογκολογία

- Θεραπεία συντήρησης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς με εξειδίκευση στη χρήση μεθοτρεξάτης οι οποίοι κατανοούν πλήρως τους κινδύνους από τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Δοσολογία

Ρευματικές και δερματικές παθήσεις

Σημαντική προειδοποίηση σχετικά με τη δοσολογία του Jylamvo (μεθοτρεξάτη)
Κατά τη θεραπεία ρευματικών ή δερματικών παθήσεων, το Jylamvo (μεθοτρεξάτη) πρέπει να λαμβάνεται **μόνο μία φορά την εβδομάδα**. Τυχόν δοσολογικά σφάλματα κατά τη χρήση του Jylamvo (μεθοτρεξάτη) μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Διαβάστε πολύ προσεκτικά αυτήν την παράγραφο της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ο ιατρός που συνταγογραφεί θα πρέπει να διασφαλίσει ότι οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους θα είναι σε θέση να συμμορφώνονται με το σχήμα χορήγησης μία φορά την εβδομάδα.

Ο ιατρός που το συνταγογραφεί θα πρέπει να καθορίσει την ημέρα λήψης στη συνταγή.

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας προσδιορίζονται ατομικά με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς και την ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη. Η θεραπεία της ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της JIA βαριάς μορφής, καθώς και της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας βαριάς μορφής αποτελεί μια μακροχρόνια θεραπεία.

Η εβδομαδιαία δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg (12,5 ml). Οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg (10 ml)/εβδομάδα μπορούν να συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της τοξικότητας, ιδιαίτερα από καταστολή του μυελού των οστών.

Επιπλέον, ενδείκνυται η ταυτόχρονη συμπληρωματική αγωγή με 5 mg φυλλικού οξέος δύο φορές την εβδομάδα (εκτός της ημέρας χορήγησης).

Δοσολογία σε ενήλικους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg (3,75 ml) μεθοτρεξάτης μία φορά την εβδομάδα.
Ανάλογα με την εξατομικευμένη δραστηριότητα της νόσου και την ανεκτικότητα του ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά κατά 2,5 mg (1,25 ml) ανά εβδομάδα.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να αναμένεται μετά από περίπου 4-8 εβδομάδες.
Μετά την επίτευξη της επιθυμητής θεραπευτικής έκβασης, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.
Τα συμπτώματα ενδέχεται να επιστρέψουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με πολυαρθρικές μορφές νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας

Οι ασθενείς που πάσχουν από JIA θα πρέπει να παραπέμπονται πάντοτε σε μονάδα ρευματολογίας ειδικευμένη στην αντιμετώπιση παιδιών/εφήβων.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA)/εβδομάδα. Σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις, η εβδομαδιαία δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε έως και 20 mg (10 ml)/m² BSA/εβδομάδα. Ωστόσο, εάν η δόση αυξηθεί, η παρακολούθηση ενδείκνυται να πραγματοποιείται με αυξημένη συχνότητα.

Δοσολογία σε ενήλικες με βαριές μορφές ψωρίασης και σε ενήλικους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Συνιστάται η χορήγηση μιας δοκιμαστικής δόσης 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας, προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν μία εβδομάδα αργότερα οι τιμές των κατάλληλων εργαστηριακών εξετάσεων είναι φυσιολογικές, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg (3,75 ml) μεθοτρεξάτης μία φορά την εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, αλλά δεν πρέπει, σε γενικές γραμμές, να υπερβαίνει την εβδομαδιαία δόση των 25 mg μεθοτρεξάτης. Η συνήθης δόση είναι 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) μία φορά την εβδομάδα. Οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg (10 ml) την εβδομάδα μπορούν να συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της τοξικότητας, ιδιαίτερα από καταστολή του μυελού των οστών.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί γενικά να αναμένεται μετά από περίπου 4-8 εβδομάδες. Μετά την επίτευξη της επιθυμητής θεραπευτικής έκβασης, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Ογκολογία

Δοσολογία σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Η χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης χρησιμοποιείται στη θεραπεία συντήρησης της ΟΛΛ σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, εφήβους και ενήλικες στο πλαίσιο περίπλοκων πρωτοκόλλων σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία θα πρέπει να τηρεί τα υφιστάμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Οι κοινώς αποδεκτές μονές δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 20-40 mg (10-20 ml)/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος.

Εάν η μεθοτρεξάτη χορηγείται σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας, για τη δοσολογία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τυχόν αλληλοεπικαλυπτόμενη τοξικότητα με τα συστατικά του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι υψηλότερες δοσολογίες πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους παιδιατρικούς ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να τηρεί τα υφιστάμενα δημοσιευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τα παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δόσεις βασίζονται συνήθως στο BSA του ασθενούς και η θεραπεία συντήρησης αποτελεί μια μακροχρόνια θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία
Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ως ακολούθως για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, νεανική αρθρίτιδα, ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα. Για την ένδειξη της ογκολογίας, οι συστάσεις στα δημοσιευμένα πρωτόκολλα θα πρέπει επίσης να εφαρμόζονται.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	**% δόσης προς χορήγηση**
>60	100
30- 59	50
<30	Το Jylamvo δεν πρέπει να χορηγείται.

Ηπατική δυσλειτουργία
Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χορηγείται με τη μέγιστη προσοχή, εάν τελικά χορηγηθεί, σε ασθενείς με σημαντική υφιστάμενη ή προγενέστερη ηπατική νόσο, ειδικά εάν αυτή οφείλεται στο αλκοόλ. Εάν τα επίπεδα της χολερυθρίνης είναι > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν συνιστάται, επειδή τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι ανεπαρκή για αυτήν την ομάδα ασθενών.

Ηλικιωμένοι
Στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, λόγω της μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και λόγω των χαμηλών αποθεμάτων φυλλικού οξέος που παρατηρούνται με την αύξηση της ηλικίας. Επιπλέον, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ασθενών για πιθανά πρώιμα σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 4.8 και 5.2).

Ασθενείς με παθολογικές συσσωρεύσεις υγρού (υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης)
Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της μεθοτρεξάτης μπορεί να παραταθεί κατά 4 φορές σε ασθενείς με παθολογικές συσσωρεύσεις υγρού, μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη και η διακοπή της μεθοτρεξάτης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η ποσότητα της μείωσης της δόσης θα πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση.

Τρόπος χορήγησης

Το Jylamvo προορίζεται μόνο για από του στόματος χρήση.

Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
Το διάλυμα παρέχεται έτοιμο προς χρήση και πρέπει να καταπίνεται με λίγο νερό για την απομάκρυνση τυχόν υπολείμματος μεθοτρεξάτης από τη στοματική κοιλότητα.
Για την ορθή μέτρηση της συνταγογραφούμενης δόσης παρέχεται μια δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml για την από του στόματος χορήγηση (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης).

Εάν η στοματική οδός είναι αναποτελεσματική, ενδείκνυται η μετάβαση σε παρεντερική δοσολογική μορφή. Αυτό μπορεί να γίνει με ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση της μεθοτρεξάτης και συνιστάται για ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπαρκή απορρόφηση της πόσιμης μορφής της μεθοτρεξάτης ή δεν ανέχονται καλά την από του στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στηνπαράγραφο 6.1
- Ηπατική δυσλειτουργία (επίπεδα χολερυθρίνης > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), βλ. παράγραφο 4.2)
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min, βλ. παράγραφο 4.2)
- Προϋπάρχουσες διαταραχές του αίματος, όπως υποπλασία μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοπενία ή σημαντική αναιμία
- Ανοσοανεπάρκεια
- Βαριές, οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, όπως φυματίωση και λοίμωξη από τον ιό HIV
- Στοματίτιδα, έλκη της στοματικής κοιλότητας και γνωστά ενεργά γαστρεντερικά έλκη
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
- Ταυτόχρονος εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Επιπλέον, για μη ογκολογικές ενδείξεις
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης σε κάθε ml διαλύματος. Η διαβάθμιση της δοσιμετρικής σύριγγας είναι σε ml και όχι σε mg. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή προκειμένου να διασφαλίζεται ότι συνταγογραφείται η σωστή δοσολογία. Οι ασθενείς με ρευματικές ή δερματικές παθήσεις πρέπει να ενημερώνονται με σαφήνεια ότι η θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται μόνο μία φορά την εβδομάδα και όχι σε ημερήσια βάση. Η εσφαλμένη χρήση της μεθοτρεξάτης μπορεί να προκαλέσει βαριές, ακόμη και θανατηφόρες, ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ιατρικό προσωπικό και οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν σαφείς οδηγίες.

Ο ιατρός που το συνταγογραφεί θα πρέπει να καθορίσει την ημέρα λήψης στη συνταγή.
Ο γιατρός που το συνταγογραφεί θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι οι ασθενείς κατανοούν ότι το Jylamvo (μεθοτρεξάτη) θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μία φορά την εβδομάδα.
Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τη σημασία της τήρησης της λήψης του φαρμάκου μία φορά την εβδομάδα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα, ούτως ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση και η αξιολόγηση των σημείων πιθανών τοξικών επιδράσεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών με ελάχιστη καθυστέρηση.
Συνεπώς, η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από γιατρούς με γνώση και εμπειρία στη χρήση θεραπευτικών αγωγών με αντιμεταβολίτες ή υπό την επίβλεψή τους.
Ιδιαίτερα αυστηρή παρακολούθηση του ασθενή ενδείκνυται μετά από προγενέστερη ακτινοθεραπεία (ιδιαίτερα της πυέλου), δυσλειτουργία του αιμοποιητικού συστήματος (π.χ. μετά από προγενέστερη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία), επιβαρυμένη γενική κατάσταση, καθώς και σε προχωρημένη ηλικία ή σε πολύ μικρά παιδιά.
Λόγω της πιθανότητας βαριών ή ακόμη και θανατηφόρων τοξικών αντιδράσεων, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται διεξοδικά από τον θεράποντα γιατρό για τους κινδύνους που ενέχονται (συμπεριλαμβανομένων των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων τοξικότητας) και για τα συνιστώμενα μέτρα ασφαλείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι πρέπει να ενημερώσουν αμέσως τον γιατρό αν εμφανιστεί οποιοδήποτε σύμπτωμα υπερδοσολογίας και ότι τα συμπτώματα υπερδοσολογίας πρέπει να παρακολουθούνται (συμπεριλαμβανομένων των τακτικών εργαστηριακών εξετάσεων).
Οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg (10 ml)/εβδομάδα μπορούν να συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της τοξικότητας, ιδιαίτερα από καταστολή του μυελού των οστών.

Οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνουν μόνο χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, λόγω της καθυστερημένης απέκκρισης της μεθοτρεξάτης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με μεγάλη προσοχή, εάν τελικά χρησιμοποιηθεί, σε ασθενείς με αξιοσημείωτη ηπατική νόσο, ιδιαίτερα αν αυτή σχετίζεται/σχετιζόταν με την κατανάλωση αλκοόλ.

<u>Γονιμότητα</u>
Έχει αναφερθεί ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί υπογονιμότητα, ολιγοσπερμία, διαταραχές της εμμήνου ρύσης και αμηνόρροια στον άνθρωπο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια σύντομη χρονική περίοδο μετά τη διακοπή της, επηρεάζοντας τη σπερματογένεση και την ωογένεση κατά τη διάρκεια της χορήγησης - η δε επίδραση αυτή φαίνεται πως είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

<u>Τερατογόνος επίδραση – Κίνδυνος βλαπτικής επίδρασης στην αναπαραγωγή</u>
Η μεθοτρεξάτη προκαλεί εμβρυοτοξικότητα, αποβολή και εμβρυϊκές ανωμαλίες στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να συζητούνται οι πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγή, την απώλεια κύησης και τις συγγενείς δυσπλασίες με τις ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.6).
Στις μη ογκολογικές ενδείξεις, πριν από τη χρήση του Jylamvo πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία κύησης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν τη θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες στη συνέχεια..

Για συστάσεις αντισύλληψης για άνδρες, βλ. παράγραφο 4.6.

Συνιστώμενες εξετάσεις και μέτρα ασφαλείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας ή κατά την επανάληψή της μετά από περίοδο ανάρρωσης
Γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και αιμοπετάλια, έλεγχος ηπατικών ενζύμων, χολερυθρίνης και αλβουμίνης ορού, ακτινογραφία θώρακος, καθώς και δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας. Εάν υπάρχει κλινική ένδειξη, θα πρέπει να αποκλείεται η φυματίωση και η ηπατίτιδα Β και C.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας
Οι ακόλουθες εξετάσεις πρέπει να διενεργούνται κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες και κατόπιν κάθε δύο εβδομάδες για έναν μήνα. Στη συνέχεια, ανάλογα με τον αριθμό των λευκοκυττάρων και τη σταθερότητα του ασθενούς, τουλάχιστον μία φορά τον μήνα κατά τη διάρκεια των επόμενων έξι μηνών και τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες στη συνέχεια.

Κατά την αύξηση της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πραγματοποίησης της παρακολούθησης με αυξημένη συχνότητα. Ιδιαιτέρως, οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε μικρά χρονικά διαστήματα για πρώιμα σημεία τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

- Εξέταση του στόματος και του φάρυγγα για τυχόν *μεταβολές στους βλεννογόνους*.

- *Γενική εξέταση αίματος* με λευκοκυτταρικό τύπο και αιμοπετάλια. Επαγόμενη από μεθοτρεξάτη καταστολή της αιμοποιητικής δραστηριότητας ενδέχεται να εμφανιστεί αιφνίδια και με φαινομενικά ασφαλείς δόσεις. Οποιαδήποτε σοβαρή μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων υποδηλώνει την άμεση διακοπή της θεραπείας και την έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπευτικής αγωγής. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον γιατρό τους όλα τα σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία λοίμωξης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη), η γενική εξέταση αίματος και ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

- *Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας*
  Εάν υπάρχουν οποιαδήποτε εμμένοντα ή σημαντικά παθολογικά ευρήματα στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, σε άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις για την ηπατική ίνωση ή σε ηπατικές βιοψίες, τότε η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινάει ή θα πρέπει να διακόπτεται.

  Προσωρινές αυξήσεις των τρανσαμινασών διπλάσιες ή τριπλάσιες του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συχνότητα 13-20%. Η εμμένουσα αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων ή/και μείωση της αλβουμίνης στον ορό ενδέχεται να υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα βαριάς μορφής. Στην περίπτωση εμμένουσας αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας.

  Οι παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ενδέχεται να μην προηγούνται ιστολογικών αλλαγών, ίνωσης και πιο σπάνια κίρρωσης του ήπατος. Υπάρχουν περιπτώσεις κίρρωσης όπου οι τρανσαμινάσες έχουν φυσιολογικές τιμές. Συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων για την παρακολούθηση της κατάστασης του ήπατος, επιπρόσθετα στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Η βιοψία ήπατος θα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες του ασθενή, το ιατρικό ιστορικό του και τους κινδύνους που σχετίζονται με τη βιοψία. Οι παράγοντες κινδύνου για την ηπατοτοξικότητα περιλαμβάνουν τα εξής: προγενέστερη υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, εμμένουσα αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιστορικό ηπατικής νόσου, οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών ηπατικών νόσων, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία και προηγούμενη επαφή με ηπατοτοξικά φάρμακα ή χημικές ουσίες, καθώς και παρατεταμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Πρόσθετα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητα. Η κατανάλωση αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5). Στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να πραγματοποιείται στενότερη παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Πρέπει να δίνεται αυξημένη προσοχή σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, καθώς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, εμφανίστηκε κίρρωση του ήπατος σε μεμονωμένα περιστατικά χωρίς αύξηση των τρανσαμινασών.

- Η *νεφρική λειτουργία* θα πρέπει να παρακολουθείται μέσω δοκιμασιών της νεφρικής λειτουργίας και ανάλυσης ούρων. Εάν τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού είναι αυξημένα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται. Εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 30 ml/min, δεν θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με μεθοτρεξάτη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

  Δεν θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με μέτρια υψηλές και υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης όταν η τιμή του pH των ούρων είναι μικρότερη από 7,0. Η αλκαλοποίηση των ούρων πρέπει να ελέγχεται μέσω επαναλαμβανόμενης παρακολούθησης του pH (τιμή ίση ή μεγαλύτερη από 6,8) για τις πρώτες τουλάχιστον 24 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης της μεθοτρεξάτης.

- *Εξέταση της αναπνευστικής οδού* - οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας και πρέπει να διενεργείται δοκιμασία της πνευμονικής λειτουργίας, αν είναι απαραίτητο. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τους πνεύμονες (ιδιαίτερα ο ξηρός, μη παραγωγικός βήχας) ή η μη ειδική πνευμονίτιδα που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη μπορούν να αποτελούν ένδειξη δυνητικά επικίνδυνης βλάβης και απαιτείται η διακοπή της θεραπείας και η προσεκτική παρακολούθηση. Παρά τις διαφορές στην κλινική παρουσίαση, οι ασθενείς με επαγόμενη από μεθοτρεξάτη πνευμονική νόσο κατά κανόνα υποφέρουν από πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή υποξαιμία. Πρέπει να λαμβάνεται ακτινογραφία θώρακος προκειμένου να αποκλείεται η λοίμωξη. Ενδέχεται να εκδηλωθεί οξεία ή χρόνια διάμεση πνευμονία, η οποία συχνά συνοδεύεται από ηωσινοφιλία στο αίμα, ενώ έχουν αναφερθεί και θάνατοι. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο πνευμονίας και να λαμβάνουν οδηγίες να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους εάν εμφανίσουν επίμονο βήχα ή επίμονη δύσπνοια.

  Επιπλέον, έχει αναφερθεί πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ρευματολογικές και σχετικές ενδείξεις. Αυτό το συμβάν μπορεί επίσης να σχετίζεται με αγγειίτιδα και άλλες συννοσηρότητες. Σε περίπτωση υποψίας πνευμονικής κυψελιδικής αιμορραγίας θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διερεύνησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

  Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεση εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της ακτινογραφίας θώρακος) για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο λοιμώξεων και όγκων. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονικής νόσου εξαιτίας της μεθοτρεξάτης, θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενώ η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν θα πρέπει να επαναληφθεί.

  Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό απαιτούν ταχεία διάγνωση και διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Οι παθήσεις των πνευμόνων που προκαλούνται από τη μεθοτρεξάτη, όπως η πνευμονίτιδα, μπορούν να εκδηλωθούν σε οξεία μορφή ανά πάσα χρονική στιγμή της θεραπείας, δεν είναι πάντοτε πλήρως αναστρέψιμες, ενώ έχουν ήδη παρατηρηθεί για όλες τις δόσεις (συμπεριλαμβανομένων των χαμηλών δόσεων των 7,5 mg (3,75 ml)/εβδομάδα).

  Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, μπορούν να εκδηλωθούν ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από Pneumocystis jiroveci, της οποίας η έκβαση μπορεί να είναι θανατηφόρα. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα από το αναπνευστικό, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πνευμονίας από Pneumocystis jiroveci.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη πνευμονική λειτουργία.

Επίσης, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την παρουσία μη ενεργών, χρόνιων λοιμώξεων (π.χ. έρπης ζωστήρας, φυματίωση, ηπατίτιδα Β ή C), λόγω πιθανής ενεργοποίησής τους.

Νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας
Δεδομένου ότι η μεθοτρεξάτη αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, πρέπει να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις κατά την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής.
Εάν υφίσταται το ενδεχόμενο νεφρικής δυσλειτουργίας (π.χ. σε ηλικιωμένους ασθενείς), η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε συντομότερα χρονικά διαστήματα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης, ή προκαλούν νεφρική βλάβη (π.χ. ΜΣΑΦ), ή που μπορούν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία του αιμοποιητικού συστήματος.

Εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, όπως διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας, δεν συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση με ΜΣΑΦ. Η αφυδάτωση ενδέχεται επίσης να εντείνει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.
(Βλ. παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας)

Ανοσοποιητικό σύστημα
Λόγω της επίδρασής της στο ανοσοποιητικό σύστημα, η μεθοτρεξάτη μπορεί να εξασθενήσει την ανταπόκριση στους εμβολιασμούς και να επηρεάσει τα αποτελέσματα των ανοσολογικών εξετάσεων. Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται ταυτόχρονα εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς.

Κακοήθη λεμφώματα
Σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης ενδέχεται να εκδηλωθούν κακοήθη λεμφώματα και στην περίπτωση αυτή πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Εάν τα λεμφώματα δεν υποχωρήσουν αυτόματα, απαιτείται η έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας.

Υπεζωκοτικές συλλογές ή ασκίτης
Οι υπεζωκοτικές συλλογές και ο ασκίτης θα πρέπει να παροχετεύονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (βλ. παράγραφο 4.2).

Καταστάσεις που προκαλούν αφυδάτωση, όπως έμετος, διάρροια ή στοματίτιδα
Οι καταστάσεις που προκαλούν αφυδάτωση, όπως ο έμετος, η διάρροια ή η στοματίτιδα, μπορούν να αυξήσουν την τοξικότητα ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων της δραστικής ουσίας. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με μεθοτρεξάτη μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματα.

Είναι σημαντικός ο προσδιορισμός οποιασδήποτε αύξησης των επιπέδων της δραστικής ουσίας εντός 48 ωρών από την έναρξη της θεραπείας, διαφορετικά ενδέχεται να εμφανιστεί μη αναστρέψιμη τοξικότητα από τη μεθοτρεξάτη.

Η διάρροια και η ελκώδης στοματίτιδα ενδέχεται να είναι ενδείξεις τοξικών επιδράσεων και απαιτείται η διακοπή της θεραπείας, διαφορετικά μπορεί να προκληθεί αιμορραγική εντερίτιδα και θάνατος από διάτρηση του εντέρου. Μετά την εμφάνιση αιματέμεσης, μαύρων κοπράνων ή αίματος στα κόπρανα, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

Συμπληρωματική αγωγή με φυλλικό οξύ
Εάν εμφανιστεί οξεία τοξικότητα από μεθοτρεξάτη, μπορεί να απαιτηθεί η θεραπεία των ασθενών με φυλλινικό οξύ. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση, η συμπληρωματική αγωγή με φυλλικό οξύ ή φυλλινικό οξύ μπορεί να μειώσει την τοξικότητα από μεθοτρεξάτη, όπως γαστρεντερικά συμπτώματα, στοματίτιδα, αλωπεκία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης B12 πριν από την έναρξη της συμπληρωματικής αγωγής με φυλλικό οξύ, ιδιαίτερα σε ενήλικες ηλικίας άνω των 50 ετών, επειδή η πρόσληψη φυλλικού οξέος μπορεί να υποκρύπτει ανεπάρκεια βιταμίνης B12.

Βιταμινούχα προϊόντα
Τα σκευάσματα βιταμινών ή άλλα προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ, φυλλινικό οξύ ή τα παράγωγά τους ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Φωτοευαισθησία
Σε ορισμένα άτομα που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη έχει παρατηρηθεί φωτοευαισθησία που εκδηλώνεται με υπερβολική αντίδραση ηλιακού εγκαύματος (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση σε έντονο ηλιακό φως ή υπεριώδη ακτινοβολία, εκτός εάν ενδείκνυται ιατρικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντηλιακή προστασία για να προστατεύονται από το έντονο ηλιακό φως.

Η επαγόμενη από ακτινοβολία δερματίτιδα και το ηλιακό έγκαυμα μπορούν να επανεμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη («αναμνηστικές αντιδράσεις»). Οι ψωριασικές βλάβες μπορούν να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας και συγχορήγησης μεθοτρεξάτης.

Δερματική τοξικότητα
Έχουν αναφερθεί δερματολογικές αντιδράσεις βαριάς μορφής, περιστασιακά θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (σύνδρομο Lyell) ή του συνδρόμου Stevens-Johnson, μετά από μονή ή πολλαπλή δόση μεθοτρεξάτης.

Με τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη έχει αναφερθεί επιδερμική νέκρωση, η οποία συνοδεύεται κυρίως από λευκοπενία, θρομβοπενία και βλάβες στους βλεννογόνους (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτή η δερματική αντίδραση μπορεί να μιμηθεί κλινικά το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή την τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή από τον γιατρό τους όταν παρατηρούν οποιαδήποτε ενδεικτικά σημεία ή συμπτώματα. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. Έχει περιγραφεί παρέμβαση με φυλλινικό οξύ για την αντιμετώπιση της επιδερμικής νέκρωσης. Η χορήγηση της μεθοτρεξάτης δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου, εκτός εάν έχουν αποκλειστεί το SJS και το TEN.

Εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια
Δεδομένου ότι έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εγκεφαλοπάθειας/λευκοεγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν θεραπεία με μεθοτρεξάτη, αυτά δεν μπορούν να αποκλειστούν ούτε για τους ασθενείς που δεν έχουν ενδείξεις καρκίνου.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)
Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σε ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη, κυρίως σε συνδυασμό με άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η ΠΠΛ μπορεί να είναι θανατηφόρα και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νέα έναρξη ή επιδείνωση νευρολογικών συμπτωμάτων.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα
Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μεθυλεστέρα παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219) και παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο (E214). Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ των ΜΣΑΦ και της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης, ειδικά στην περίπτωση μειωμένης νεφρικής

λειτουργίας. Εάν απαιτείται συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθούνται η γενική εξέταση αίματος και η νεφρική λειτουργία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή αν τα ΜΣΑΦ και η μεθοτρεξάτη χορηγούνται εντός 24 ωρών, επειδή σε αυτήν την περίπτωση τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν με αποτέλεσμα την αύξηση της τοξικότητας. Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η χορήγηση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του σαλικυλικού οξέος, οδήγησαν σε μείωση της σωληναριακής έκκρισης της μεθοτρεξάτης και κατά συνέπεια ενίσχυσαν τις τοξικές επιδράσεις της. Ωστόσο, σε κλινικές δοκιμές κατά τις οποίες χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ και σαλικυλικό οξύ σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης, αλλά μόνο υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (π.χ. λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, σουλφασαλαζίνη και ρετινοειδή) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυξημένη ηπατοτοξικότητα. Η κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (βλ. παράγραφο 4.4). Η τακτική κατανάλωση αλκοόλ και η χορήγηση επιπρόσθετων ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ηπατοτοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη μεθοτρεξάτη.
Η χορήγηση επιπρόσθετων αιματοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αιματοτοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής στη μεθοτρεξάτη. Η ταυτόχρονη χορήγηση μεταμιζόλης και μεθοτρεξάτης μπορεί να αυξήσει την αιματοτοξική επίδραση της μεθοτρεξάτης, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μεθοτρεξάτης, των αντισπασμωδικών (μειωμένα επίπεδα μεθοτρεξάτης στον ορό) και της 5-φθοριοουρακίλης (αυξημένος χρόνος ημίσειας ζωής της 5-φθοριοουρακίλης).

Τα σαλικυλικά, η φαινυλοβουταζόνη, η διφαινυλυδαντοΐνη (= φαινυτοΐνη), τα βαρβιτουρικά, τα ηρεμιστικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, οι τετρακυκλίνες, τα παράγωγα της αμιδοπυρίνης, οι σουλφοναμίδες, τα διουρητικά θειαζίδης, τα από του στόματος υπογλυκαιμικά, η δοξορουβικίνη και το p-αμινοβενζοϊκό οξύ εκτοπίζουν τη μεθοτρεξάτη από τις θέσεις δέσμευσης στην αλβουμίνη του ορού και συνεπώς αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα και ως εκ τούτου την τοξικότητα (έμμεση αύξηση της δόσης).

Η προβενεσίδη και τα ασθενή οργανικά οξέα μπορούν επίσης να μειώσουν τη σωληναριακή έκκριση της μεθοτρεξάτης και συνεπώς προκαλούν, με παρόμοιο τρόπο, έμμεση αύξηση της δόσης.

Τα αντιβιοτικά, όπως η πενικιλλίνη, τα γλυκοπεπτίδια, οι σουλφοναμίδες, η σιπροφλοξασίνη και η κεφαλοτίνη μπορούν, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, να μειώσουν τη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, ούτως ώστε να παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στον ορό, με ταυτόχρονη αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα.
Τα από του στόματος αντιβιοτικά, όπως οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη και τα μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος ενδέχεται να μειώσουν την εντερική απορρόφηση της μεθοτρεξάτης ή να παρεμποδίσουν την εντεροηπατική κυκλοφορία, αναστέλλοντας την εντερική χλωρίδα ή καταστέλλοντας τον μεταβολισμό των βακτηρίων.

Το ενδεχόμενο διαταραχών της αιμοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση (προ-)θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να ευθύνονται για ανεπιθύμητες ενέργειες στον μυελό των οστών (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, χλωραμφαινικόλη, πυριμεθαμίνη).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της μεθοτρεξάτης. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος.

Αντίθετα, η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φυλλινικό οξύ ή σκευασμάτων βιταμινών που περιέχουν φυλλικό οξύ ή παράγωγα, ενδέχεται να εξασθενίσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

Ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και σουλφασαλαζίνης μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της μεθοτρεξάτης, επειδή η σουλφασαλαζίνη αναστέλλει τη σύνθεση του φυλλικού οξέος. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών, παρόλο που σε αρκετές μελέτες παρατηρήθηκε μόνο σε μεμονωμένους ασθενείς.

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης. Όταν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός, ενέχεται ο κίνδυνος υπερβολικής ανοσοκαταστολής μαζί με τον κίνδυνο λεμφοϋπερπλασίας.

Η χρήση υποξειδίου του αζώτου εντείνει την επίδραση της μεθοτρεξάτης στον μεταβολισμό φυλλικού οξέος, επιφέροντας αυξημένη τοξικότητα όπως σοβαρή, μη προβλέψιμη μυελοκαταστολή και στοματίτιδα και στην περίπτωση ενδορραχιαίας χορήγησης αυξημένη σοβαρή, μη προβλέψιμη νευροτοξικότητα. Ενώ η επίδραση αυτή μπορεί να ελαττωθεί με τη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου, η ταυτόχρονη χρήση υποξειδίου του αζώτου και μεθοτρεξάτης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, όπως η ομεπραζόλη ή η παντοπραζόλη, μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις: η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και ομεπραζόλης έχει οδηγήσει σε καθυστερημένη νεφρική αποβολή της μεθοτρεξάτης. Σε μία περίπτωση κατά την οποία η μεθοτρεξάτη συνδυάστηκε με παντοπραζόλη, ανεστάλη η νεφρική αποβολή του μεταβολίτη 7-υδροξυμεθοτρεξάτη και παρατηρήθηκε μυαλγία και ρίγος.

Η χορήγηση προκαρβαζίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας με υψηλή δόση μεθοτρεξάτης αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας

Η υπερβολική κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (καφές, ποτά που περιέχουν καφεΐνη, μαύρο τσάι) θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη, επειδή η επίδραση της μεθοτρεξάτης ενδέχεται να μειωθεί λόγω της πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της μεθοτρεξάτης και των μεθυλοξανθινών στους υποδοχείς αδενοσίνης.

Η πολυθεραπεία με μεθοτρεξάτη και λεφλουνομίδη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο πανκυτταροπενίας.

Ιδιαίτερα στην περίπτωση ορθοπεδικών χειρουργικών επεμβάσεων, όπου ο κίνδυνος λοίμωξης είναι υψηλός, η πολυθεραπεία με μεθοτρεξάτη και ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Η χολεστυραμίνη μπορεί να αυξήσει τη μη νεφρική αποβολή της μεθοτρεξάτης παρεμποδίζοντας την εντεροηπατική κυκλοφορία.

Το ενδεχόμενο της καθυστερημένης κάθαρσης της μεθοτρεξάτης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της χρήσης μεθοτρεξάτης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νέκρωσης μαλακών μορίων ή οστών.

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της θεοφυλλίνης. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με μεθοτρεξάτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό.

Η συνδυασμένη χορήγηση μερκαπτοπουρίνης και μεθοτρεξάτης μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της μερκαπτοπουρίνης, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αναστολής του μεταβολισμού της μερκαπτοπουρίνης.

Εξαιτίας της πιθανής της επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα, η μεθοτρεξάτη μπορεί να ευθύνεται για ψευδή αποτελέσματα σε εμβολιασμούς και δοκιμασίες (ανοσολογικές διαδικασίες για την αξιολόγηση της ανοσιακής αντίδρασης). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη θα πρέπει να αποφεύγεται ο ταυτόχρονος εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες
Οι γυναίκες δεν πρέπει να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη και πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.4).Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο δυσπλασιών ο οποίος συνδέεται με τη μεθοτρεξάτη και να αποκλείεται με βεβαιότητα τυχόν υπάρχουσα κύηση με τη λήψη κατάλληλων μέτρων, π.χ. με μια δοκιμασία κύησης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι δοκιμασίες κύησης θα πρέπει να επαναλαμβάνονται ανάλογα με τις κλινικές απαιτήσεις (π.χ. μετά από τυχόν ενδιάμεσο διάστημα χωρίς αντισύλληψη). Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πρόληψη και τον προγραμματισμό της κύησης.

Αντισύλληψη σε άνδρες
Δεν είναι γνωστή η παρουσία μεθοτρεξάτης στο σπέρμα. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η μεθοτρεξάτη είναι γονοτοξική, συνεπώς ο κίνδυνος γονοτοξικής επίδρασης σε σπερματικά κύτταρα δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Η περιορισμένη κλινική τεκμηρίωση δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής ύστερα από έκθεση του πατέρα σε χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (κάτω από 30 mg [15 ml]/εβδομάδα). Για υψηλότερες δόσεις, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή ώστε να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι δυσπλασιών ή αποβολής ύστερα από έκθεση του πατέρα.

Προληπτικά, συνιστάται οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του άνδρα και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της μεθοτρεξάτης. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 3 μήνες μετά τη διακοπή της μεθοτρεξάτης.

Κύηση
Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις μη ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν προκύψει κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και εντός έξι μηνών στη συνέχεια, θα πρέπει να δίδεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο παιδί που σχετίζονται με τη θεραπεία, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου. Σε μελέτες σε ζώα, η μεθοτρεξάτη κατέδειξε αναπαραγωγική τοξικότητα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 5.3). Η μεθοτρεξάτη έχει καταδειχθεί ότι έχει τερατογόνο επίδραση στον άνθρωπο. Έχει αναφερθεί ότι προκαλεί θάνατο στο έμβρυο, αποβολές ή/και συγγενείς ανωμαλίες (π.χ. κρανιοπροσωπικές, καρδιαγγειακές, κεντρικού νευρικού συστήματος και σχετιζόμενες με τα άκρα).

Η μεθοτρεξάτη είναι μια ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο, με αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών, ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης και συγγενών δυσπλασιών σε περίπτωση έκθεσης στη διάρκεια της κύησης.

- Έχουν αναφερθεί αυτόματες αποβολές σε ποσοστό 42,5% μεταξύ εγκύων οι οποίες εκτέθηκαν σε θεραπεία με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (κάτω από 30 mg [15 ml]/εβδομάδα), έναντι αναφερόμενου ποσοστού 22,5% μεταξύ ασθενών με αντίστοιχη πάθηση που λάμβαναν άλλες ουσίες εκτός της μεθοτρεξάτης.

- Έχουν παρατηρηθεί μείζονα συγγενή ελαττώματα σε ποσοστό 6,6% των γεννήσεων ζώντων, σε γυναίκες οι οποίες εκτέθηκαν σε θεραπεία με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (κάτω από 30 mg [15 ml]/εβδομάδα) στη διάρκεια της κύησης, έναντι κατά προσέγγιση ποσοστού 4% των γεννήσεων ζώντων μεταξύ ασθενών με αντίστοιχη πάθηση που λάμβαναν άλλες ουσίες εκτός της μεθοτρεξάτης.

Τα διαθέσιμα στοιχεία για την έκθεση στη διάρκεια της κύησης σε μεθοτρεξάτη άνω των 30 mg (15 ml)/εβδομάδα είναι ανεπαρκή αλλά τα αναμενόμενα ποσοστά αυτόματων αποβολών και συγγενών δυσπλασιών είναι υψηλότερα, ειδικά σε δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ογκολογικές ενδείξεις

Όταν η μεθοτρεξάτη είχε διακοπεί πριν από τη σύλληψη, οι κυήσεις που αναφέρθηκαν ήταν φυσιολογικές.

Όταν χρησιμοποιείται σε ενδείξεις ογκολογίας, η μεθοτρεξάτη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Στην εκάστοτε περίπτωση θα πρέπει να σταθμίζεται το όφελος της θεραπείας έναντι του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Εάν το φάρμακο χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει μεθοτρεξάτη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός
Καθώς η μεθοτρεξάτη μεταφέρεται στο ανθρώπινο γάλα και μπορεί να ευθύνεται για τοξικότητα σε παιδιά που θηλάζουν, η θεραπεία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της περιόδου του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν η χρήση της κατά τη διάρκεια της περιόδου του θηλασμού καταστεί αναγκαία, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν από τη θεραπεία.

Γονιμότητα
Η μεθοτρεξάτη επηρεάζει τη σπερματογένεση και την ωογένεση και ενδέχεται να μειώσει τη γονιμότητα. Η μεθοτρεξάτη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ολιγοσπερμία, διαταραχές της εμμήνου ρύσης και αμηνόρροια στον άνθρωπο. Η επίδραση αυτή φαίνεται πως είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας στις περισσότερες περιπτώσεις. Στις ογκολογικές ενδείξεις, οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες συνιστάται να συμβουλεύονται ένα κέντρο γενετικής συμβουλευτικής, εάν είναι δυνατόν, πριν από τη θεραπεία, ενώ οι άνδρες θα πρέπει να αναζητούν, πριν από την έναρξη της θεραπείας, συμβουλή σχετικά με τη δυνατότητα διατήρησης σπέρματος καθώς η μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι γονοτοξική σε υψηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μεθοτρεξάτη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, επειδή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορούν να εμφανιστούν διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως κόπωση, ζάλη ή υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας
Γενικά, η επίπτωση και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θεωρείται ότι σχετίζονται με τη δόση.

Κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία, η μυελοκαταστολή και η βλεννογονίτιδα αποτελούν τις επικρατέστερες τοξικές επιδράσεις της μεθοτρεξάτης που περιορίζουν τη δόση. Η βαρύτητα αυτών των αντιδράσεων εξαρτάται από τη δόση, τον τρόπο και τη διάρκεια χορήγησης της μεθοτρεξάτης. Η βλεννογονίτιδα γενικά εμφανίζεται περίπου 3 έως 7 ημέρες μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης, ενώ η λευκοπενία και η θρομβοπενία εμφανίζονται μερικές ημέρες αργότερα. Σε ασθενείς με άθικτο μηχανισμό αποβολής, η μυελοκαταστολή και η βλεννογονίτιδα είναι γενικά αναστρέψιμες εντός 14 έως 28 ημερών.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης είναι η καταστολή του μυελού των οστών, η πνευμονική τοξικότητα, η ηπατοτοξικότητα, η νεφρική τοξικότητα, η νευροτοξικότητα, τα θρομβοεμβολικά συμβάντα, η αναφυλακτική καταπληξία και το σύνδρομο Stevens-Johnson.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης που παρατηρούνται πιο συχνά (πολύ συχνές) είναι οι διαταραχές του γαστρεντερικού (π.χ. στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, απώλεια της όρεξης) και οι παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας [π.χ. αυξημένες τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALAT), της ασπαρτικής αμινοτρασφεράσης (ASAT), της χολερυθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης)]. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συχνά (συχνές) είναι η λευκοπενία, η αναιμία, η θρομβοπενία, η κεφαλαλγία, η κόπωση, η υπνηλία, η πνευμονία, η διάμεση κυψελίτιδα/πνευμονίτιδα που συνοδεύεται συχνά από ηωσινοφιλία, τα στοματικά έλκη, η διάρροια, το εξάνθημα, το ερύθημα και ο κνησμός.

Η εμφάνιση και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων εξαρτώνται από το δοσολογικό επίπεδο και τη συχνότητα χορήγησης της μεθοτρεξάτης. Ωστόσο, καθώς ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαριάς μορφής ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, είναι σημαντική η στενή παρακολούθηση του ασθενούς από τον θεράποντα γιατρό (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες, αν ανιχνευθούν έγκαιρα. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων ανεπιθύμητων αντιδράσεων, θα πρέπει είτε να μειωθεί η δόση είτε να διακοπεί η θεραπεία και να ληφθούν τα κατάλληλα αντίμετρα (βλ. παράγραφο 4.9). Η θεραπεία μεθοτρεξάτης θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο με ιδιαίτερη προσοχή, μετά από προσεκτική εξέταση της ανάγκης για θεραπεία και με αυξημένη επαγρύπνηση για πιθανή υποτροπή της τοξικότητας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα
Οι συχνότητες σε αυτόν τον πίνακα καθορίζονται σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA:

Πολύ συχνές (≥1/10)
Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)
Όχι συχνές (≥1/1,000 έως < 1/100)
Σπάνιες (≥1/10,000 έως <1/1,000)
Πολύ σπάνιες (<1/10,000)
Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοιμώξεις	Ευκαιριακές λοιμώξεις (ορισμένες φορές θανατηφόρες)	Έρπης ζωστήρας	Σήψη Λοιμώξεις επαγόμενες από κυτταρομεγαλοϊό.	Νοκαρδίαση, μυκητίαση από ιστόπλασμα και κρυπτόκοκκο, διάχυτος έρπης
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)			Λέμφωμα[1]			
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία	Πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, διαταραχές της αιμοποίησης	Μεγαλοβλαστική αναιμία	Καταστολή του μυελού των οστών (κύκλοι βαριάς μορφής), Απλαστική αναιμία, λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο[2],	Αιμορραγίες

					Ηωσινοφιλία, Ουδετεροπενία, Λεμφαδενοπάθεια	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική καταπληξία, Πυρετός, Ρίγη		Ανοσοκαταστολή, αλλεργική αγγειίτιδα (βαρύ τοξικό σύμπτωμα), Υπογαμμασφαιριναιμία	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Σακχαρώδης διαβήτης			
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη	Μεταβολές διάθεσης	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Κόπωση, Υπνηλία	Σπασμοί, Ίλιγγος, Σύγχυση	Ημιπάρεση, Πάρεση	Εγκεφαλικό οίδημα, Οξεία άσηπτη μηνιγγίτιδα με μηνιγγισμό (παράλυση, έμετος), Λήθαργος, Παροδική ήπια γνωστική δυσλειτουργία, Ψυχώσεις, Αφασία, Άλγος, Μυϊκή εξασθένιση, Παραισθησία/ υπαισθησία, Μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης (μεταλλική γεύση), Ερεθισμός, Δυσαρθρία, Ασυνήθιστη κρανιακή αίσθηση, εμβοές	Εγκεφαλοπάθεια/ Λευκοεγκεφαλοπάθεια
Διαταραχές του οφθαλμού				Οπτικές διαταραχές βαριάς μορφής	Αμφιβληστροειδοπάθεια, Επιπεφυκίτιδα	
Καρδιακές διαταραχές				Περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδιακός επιπωματισμός		
Αγγειακές διαταραχές				Θρομβοεμβολικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής και εγκεφαλικής θρόμβωσης, θρομβοφλεβίτιδα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στο πόδι, αμφιβληστροειδική φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή), Υπόταση		
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές		Διάμεση κυψελίτιδα/ πνευμονία (δύναται να είναι	Πνευμονική ίνωση	Αναπνευστική παράλυση, Αντιδράσεις παρόμοιες με	Πνευμονία από Pneumocystis jiroveci και άλλες πνευμονικές λοιμώξεις,	Πνευμονική κυψελιδική αιμορραγ-

μεσοθωρακίου		θανατηφόρα)		αυτές του βρογχικού άσθματος, όπως βήχας, δύσπνοια και παθολογικές εξετάσεις τις πνευμονικής λειτουργίας, φαρυγγίτιδα	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, Υπεζωκοτική συλλογή	ία[3]
Γαστρεντερικές διαταραχές	Απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, φλεγμονή και εξέλκωση του στοματικού και φαρυγγικού βλεννογόνου, Στοματίτιδα, δυσπεψία	Διάρροια	Εξέλκωση και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Παγκρεατίτιδα, Εντερίτιδα, Δυσαπορρόφηση, Μέλαινα, Ουλίτιδα	Τοξικό μεγάκολο, Αιματέμεση	
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αύξηση ηπατικών ενζύμων [ALAT (GPT), ASAT (GOT), αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη]		Ηπατική στεάτωση, ίνωση και κίρρωση, Μείωση της αλβουμίνης ορού	Οξεία ηπατίτιδα και ηπατοτοξικότητα	Οξεία εκφύλιση του ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια, Επανεμφάνιση χρόνιας ηπατίτιδας,	Ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρ-κεια[4]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα, εξάνθημα, Κνησμός	Τοξικές εκδηλώσεις βαριάς μορφής: αγγειίτιδα, ερπητοειδή δερματικά εξανθήματα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), Αύξηση ρευματικών οζιδίων, Επώδυνες διαβρώσεις των ψωριασικών πλακών, Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, αυξημένη μελάγχρωση δέρματος, Απώλεια τριχών, Ανεπαρκής επούλωση τραυμάτων, Κνίδωση	Υπέρχρωση των νυχιών, ονυχόλυση, Ακμή, Πετέχειες, Μωλωπισμός, Πολύμορφο ερύθημα, ερυθηματώδη δερματικά εξανθήματα, Οι ψωριασικές βλάβες μπορούν να επιδεινωθούν με ταυτόχρονη θεραπεία με υπεριώδη (UV) ακτινοβολία, Η δερματίτιδα από ακτινοβολία και το ηλιακό έγκαυμα ενδέχεται να επανεμφανιστούν	Οξεία παρονυχία, δοθιήνωση, Τελαγγειεκτασία, Ιδρωταδενίτιδα	Αποφολίδ ωση του δέρματος/ αποφολιδω τική δερματίτιδ α, επιδερμική νέκρωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Οστεοπόρωση, Αρθραλγία, Μυαλγία,	Κάταγμα από υπερβολική επιβάρυνση		Οστεονέκρωση γνάθου (δευτερογενής σε λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		-	Νεφροπάθεια Φλεγμονή και εξέλκωση της ουροδόχου κύστεως (πιθανώς με αιματουρία), δυσουρία	Νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, Ανουρία, Αζωθαιμία	Πρωτεϊνουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		-	Φλεγμονή και εξέλκωση του κόλπου	Ολιγοσπερμία, διαταραχή της έμμηνου ρύσης	Υπογονιμότητα, Απώλεια της γενετήσιας ορμής, Ανικανότητα, Κολπικό έκκριμα, γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			-		Πυρετός	Οίδημα

[1] δύναται να είναι αναστρέψιμο - βλ. 4.4
[2] Λέμφωμα/Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα: έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λεμφώματος και λοιπών λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων που υποχώρησαν σε αρκετές περιπτώσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη.
[3] έχει αναφερθεί κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ρευματολογικές και σχετικές ενδείξεις
[4] βλ. τις παρατηρήσεις για τη βιοψία ήπατος στην παράγραφο 4.4

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους αναμένεται να είναι η ίδια με τους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα υπερδοσολογίας
Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μετά από υπερδοσολογία από του στόματος επηρεάζουν κυρίως το αιμοποιητικό και το γαστρεντερικό σύστημα.
Στα συμπτώματα συγκαταλέγονται η λευκοπενία, η θρομβοπενία, η αναιμία, η πανκυτταροπενία, η ουδετεροπενία, η μυελοκαταστολή, η βλεννογονίτιδα, η στοματίτιδα, η εξέλκωση του στόματος, η ναυτία, ο έμετος, η εξέλκωση του γαστρεντερικού και η αιμορραγία.
Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας, ορισμένες φορές θανατηφόρα, λόγω εσφαλμένης ημερήσιας πρόσληψης αντί εβδομαδιαίας πρόσληψης από του στόματος μεθοτρεξάτης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα συμπτώματα που αναφέρονται συνήθως είναι οι αιματολογικές και γαστρεντερικές αντιδράσεις.

Υπάρχουν αναφορές θανάτου λόγω σήψης, σηπτικής καταπληξίας, νεφρικής ανεπάρκειας και απλαστικής αναιμίας.

Θεραπευτική διαχείριση της υπερδοσολογίας
Το φυλλινικό ασβέστιο είναι το ειδικό αντίδοτο για την εξουδετέρωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης. Σε περίπτωση ατυχηματικής υπερδοσολογίας, θα πρέπει, εντός 1 ώρας, να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς μια δόση φυλλινικού ασβεστίου ίση με τη δόση της μεθοτρεξάτης που λήφθηκε ή υψηλότερη από αυτή, ενώ η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό να είναι κάτω από 10^{-7} mol/L.

Σε περίπτωση πολύ μεγάλης υπερδοσολογίας, προκειμένου να αποτραπεί η κατακρήμνιση της μεθοτρεξάτης ή/και των μεταβολιτών της εντός των νεφρικών σωληναρίων, ενδέχεται να απαιτείται ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων. Δεν έχει καταδειχθεί βελτίωση της αποβολής της μεθοτρεξάτης ούτε με αιμοκάθαρση ούτε με περιτοναϊκή κάθαρση. Έχει αναφερθεί αποτελεσματική κάθαρση της μεθοτρεξάτης με οξεία, διαλείπουσα αιμοκάθαρση με χρήση συστήματος αιμοκάθαρσης υψηλής διαβατότητας (high-flux).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX03

Μηχανισμός δράσης
Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος η οποία, ως αντιμεταβολίτης, ανήκει στην κατηγορία των ενεργών κυτταροτοξικών ουσιών. Δρα μέσω της ανταγωνιστικής αναστολής του ενζύμου αναγωγάση του διϋδροφυλλικού και συνεπώς αναστέλλει τη σύνθεση του DNA.

Δεν έχει καταστεί, μέχρι σήμερα, δυνατό να αποσαφηνιστεί εάν η αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης στην αντιμετώπιση της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της χρόνιας πολυαρθρίτιδας οφείλεται σε μια αντιφλεγμονώδη ή ανοσοκατασταλτική επίδραση, ούτε και ο βαθμός κατά τον οποίον η επαγόμενη από τη μεθοτρεξάτη αύξηση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης της αδενοσίνης στα φλεγμαίνοντα σημεία συμβάλλει σε αυτήν την επίδραση.

Ο ιδιαίτερα υπερπλαστικός ιστός, όπως τα κακοήθη κύτταρα, ο μυελός των οστών, τα εμβρυϊκά κύτταρα, το επιθήλιο του δέρματος και ο βλεννογόνος , είναι γενικά πιο ευαίσθητα σε αυτήν την επίδραση της μεθοτρεξάτης. Η κυτταρική υπερπλασία είναι συνήθως μεγαλύτερη στους κακοήθεις όγκους απ' ό,τι στον φυσιολογικό ιστό και συνεπώς η μεθοτρεξάτη μπορεί να ασκήσει σταθερή επίδραση στην κακοήθη ανάπτυξη χωρίς να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη στον φυσιολογικό ιστό.

Στην ψωρίαση, η κυτταρική υπερπλασία του επιθηλίου είναι σημαντικά αυξημένη συγκριτικά με το φυσιολογικό δέρμα. Η διαφορά αυτή στον ρυθμό κυτταρικής υπερπλασίας αποτελεί την αφετηρία για τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ιδιαίτερα γενικευμένη ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα βαριάς μορφής που είναι ανθεκτική στη θεραπεία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Μετά από χορήγηση από του στόματος, η μεθοτρεξάτη απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Όταν χορηγείται σε χαμηλές δόσεις (7,5 mg/m^2 έως 80 mg/m^2 εμβαδού επιφάνειας σώματος), η μέση διαθεσιμότητα της μεθοτρεξάτης είναι περίπου 70%, αλλά είναι δυνατόν να υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο ή και στο ίδιο άτομο (25-100%). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών.

Τα δεδομένα από μια τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (ηλικίας από 2,8 έως 15,1 ετών) κατέδειξαν μεγαλύτερη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της μεθοτρεξάτης σε κατάσταση νηστείας. Σε παιδιά με JIA, η κανονικοποιημένη περιοχή της δόσης κάτω από τη

συγκέντρωση πλάσματος έναντι της καμπύλης χρόνου (AUC) της μεθοτρεξάτης αυξήθηκε ανάλογα με την ηλικία των παιδιών και ήταν μικρότερη σε σχέση με αυτή των ενηλίκων. Το κανονικοποιημένο AUC της δόσης του μεταβολίτη 7-υδροξυμεθοτρεξάτη δεν ήταν ανάλογο της ηλικίας.

Κατανομή
Η μεθοτρεξάτη είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό περίπου 50%. Μετά την κατανομή, συγκεντρώνεται κυρίως, με τη μορφή πολυγλουταμικών, στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον σπλήνα και μπορεί να παραμείνει για εβδομάδες ή μήνες.

Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 6-7 ώρες και επιδεικνύει σημαντικές διακυμάνσεις (3-17 ώρες). Ο χρόνος ημίσειας ζωής ενδέχεται να παραταθεί έως και 4 φορές σε ασθενείς με κατανομή στον τρίτο χώρο (υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης).

Βιομετασχηματισμός
Περίπου το 10% της χορηγούμενης δόσης της μεθοτρεξάτης μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο βασικός μεταβολίτης είναι η 7-υδροξυμεθοτρεξάτη.

Αποβολή
Απεκκρίνεται κυρίως σε αμετάβλητη μορφή μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργητικής έκκρισης στα εγγύς σωληνάρια από τους νεφρούς.
Περίπου το 5-20% της μεθοτρεξάτης και το 1-5% της 7-υδροξυμεθοτρεξάτης αποβάλλονται στη χολή. Η εντεροηπατική κυκλοφορία που υφίσταται είναι σημαντικού βαθμού.

Η αποβολή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία καθυστερεί σημαντικά. Δεν είναι γνωστό, προς το παρόν, εάν η αποβολή είναι μειωμένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η μεθοτρεξάτη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους και πιθήκους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Χρόνια τοξικότητα
Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους κατέδειξαν τοξικές επιδράσεις με τη μορφή γαστρεντερικών βλαβών, μυελοκαταστολής και ηπατοτοξικότητας.

Μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δυναμικό
Μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους, ποντίκια και ινδικά χοιρίδια δεν κατέδειξαν κανένα τεκμήριο ογκογόνου δυναμικού για τη μεθοτρεξάτη. Η μεθοτρεξάτη επάγει γονιδιακές και χρωμοσωμικές μεταλλάξεις *in vitro* και *in vivo*. Πιθανολογείται μεταλλαξιογόνος δράση στον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα
Έχουν διαπιστωθεί τερατογόνες επιδράσεις σε τέσσερα είδη (αρουραίους, ποντικούς, κουνέλια, γάτες). Σε πιθήκους rhesus, δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες συγκρίσιμες με του ανθρώπου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μακρογόλη 400
Γλυκερόλη
Αρωματική ουσία πορτοκαλιού
Σουκραλόζη
Παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο (E214)
Μεθυλεστέρας παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219)
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ
Κιτρικό τρινάτριο
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη
18 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα
3 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25ºC.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη (βλ. παράγραφο 6.6).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη φιάλη κεχριμπαρένιου χρώματος τύπου ΙΙΙ των 75 ml με πώμα ασφαλείας ανθεκτικό στη χρήση από παιδιά (πολυπροπυλένιο με εκτεταμένη επένδυση πολυαιθυλενίου) που περιέχει 60 ml πόσιμου διαλύματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE) και μια δοσιμετρική σύριγγα από πολυπροπυλένιο, χρώματος λευκού, των 10 ml (με κύρια διαβάθμιση ανά 1 ml και δευτερεύουσα διαβάθμιση ανά 0,25 ml).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ασφαλής χειρισμός

Τα άτομα που χειρίζονται τη μεθοτρεξάτη θα πρέπει να πλένουν τα χέρια τους πριν από τη χορήγηση της δόσης και μετά από αυτή. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης, οι γονείς και οι θεράποντες θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσης κατά τον χειρισμό της μεθοτρεξάτης.
Η επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η μεθοτρεξάτη έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τον βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό.

Τυχόν διαρρέουσα ποσότητα πρέπει να καθαρίζεται αμέσως.

Οι γυναίκες που είναι έγκυες, σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες ή θηλάζουν δεν θα πρέπει να χειρίζονται τη μεθοτρεξάτη.

Συνιστάται στους γονείς, στους θεράποντες και στους ασθενείς να φυλάσσουν τη μεθοτρεξάτη σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε κλειδωμένο ερμάριο.

Η τυχαία κατάποση είναι δυνατόν να προκαλέσει τον θάνατο στα παιδιά.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για την προστασία της ακεραιότητας του προϊόντος και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου τυχαίας διαρροής.
Ο χειρισμός των κυτταροστατικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Οδηγίες χρήσης της σύριγγας που παρέχεται στη συσκευασία

1. Φορέστε γάντια μίας χρήσης πριν από τον χειρισμό.

2. Ανακινήστε τη φιάλη.
3. Αφαιρέστε το πώμα της φιάλης και ωθήστε τον προσαρμογέα σταθερά μέσα στην κορυφή της φιάλης.
4. Ωθήστε το άκρο της δοσιμετρικής σύριγγας μέσα στην οπή του προσαρμογέα.
5. Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα.
6. Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας ΑΡΓΑ προς τα πίσω, ούτως ώστε το φάρμακο να αντληθεί από τη φιάλη μέσα στη σύριγγα έως ότου το ΠΛΑΤΥΤΕΡΟ μέρος του εμβόλου της λευκής σύριγγας να ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη σήμανση της απαιτούμενης δόσης. ΜΗΝ μετράτε έως τη στενή αιχμή του εμβόλου. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, επαναλάβετε έως ότου εξαφανιστούν οι φυσαλίδες.
7. Επαναφέρετε τη φιάλη στην ορθή θέση και αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα από τον προσαρμογέα, κρατώντας τη σύριγγα από τον κορμό και όχι από το έμβολο.
8. Επιβεβαιώστε ότι η δόση στη σύριγγα είναι σωστή.
9. Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής είναι σε καθιστή ή όρθια θέση πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου.
10. Τοποθετήστε απαλά το άκρο της σύριγγας στο στόμα του ασθενή και στρέψτε το προς το εσωτερικό της παρειάς.
11. Αργά και απαλά ωθήστε το έμβολο ώστε το φάρμακο να εκτοξευτεί ήπια στο εσωτερικό της παρειάς. ΜΗΝ ωθήσετε το έμβολο πολύ δυνατά ή εκτοξεύσετε το φάρμακο στο οπίσθιο τμήμα του στόματος ή του φάρυγγα, επειδή μπορεί να προκληθεί πνιγμός. Το έμβολο θα πρέπει να ωθηθεί απαλά προς τα πίσω μέχρι να ασφαλιστεί στη θέση του.
12. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το στόμα του ασθενή.
13. Ζητήστε από τον ασθενή να καταπιεί το φάρμακο και κατόπιν να πιει λίγο νερό για να μην παραμείνει καθόλου φάρμακο στο στόμα.
14. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη με τον προσαρμογέα στη θέση του. Βεβαιωθείτε ότι το πώμα είναι καλά κλεισμένο.
15. Πλύνετε τη σύριγγα αμέσως μετά τη χρήση με καθαρό, ζεστό νερό και σαπούνι και ξεπλύνετε καλά. Η σύριγγα θα πρέπει να διατηρείται κάτω από το νερό και το έμβολο να ωθείται και να εξωθείται αρκετές φορές έως ότου να απομακρυνθούν όλα τα ίχνη του φαρμάκου από το εσωτερικό της σύριγγας, συμπεριλαμβανομένου του άκρου της. Στη συνέχεια, το έμβολο και ο κορμός θα πρέπει να διαχωρίζονται και να πλένονται σχολαστικά με ζεστό νερό και σαπούνι. Κατόπιν, θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με ΚΡΥΟ νερό και η περίσσεια νερού να τινάζεται πριν από το σκούπισμα με μια καθαρή χαρτοπετσέτα. Το έμβολο και ο κορμός θα πρέπει να φυλάσσονται σε καθαρό και ξηρό περιέκτη μαζί με το φάρμακο και να συναρμολογούνται πριν από την επόμενη χρήση. Όλα τα μέρη της σύριγγας θα πρέπει να είναι απολύτως στεγνά προτού χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση της επόμενης δόσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά προϊόντα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1172/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Μαρτίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίεςγια το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (http://www.ema.europa.eu)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
a Fine House S.A.
Metaxa Ioanni 84,
Kropia, 194 41
Ελλάδα

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη κυκλοφορίας του Jylamvo σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συμφωνεί το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, περιλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των διαδικασιών διάθεσης και οποιωνδήποτε άλλων συναφών ζητημάτων, με την αρμόδια εθνική αρχή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο διατίθεται το Jylamvo, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το προϊόν έχουν επιμορφωθεί και έχουν λάβει το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- το φύλλο οδηγιών χρήσης
- τον οδηγό για επαγγελματίες υγείας

- την κάρτα ασθενή

Ο **οδηγός για επαγγελματίες υγείας** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
- Παρατηρήσεις σχετικά με τη σημασία της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών
- Δήλωση σχετικά με την ευθύνη του συνταγογράφοντος γιατρού να καθορίσει ποιοι ασθενείς ενδέχεται να είναι κατάλληλοι για κατ' οίκον χορήγηση ή αυτοχορήγηση του Jylamvo. Με κάθε συνταγή, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να υποδεικνύουν στον ασθενή και/ή στον φροντιστή πώς να υπολογίσει τη συνταγογραφούμενη δόση.
- Αναλυτική περιγραφή σχετικά με την περιεκτικότητα του διαλύματος και τους όγκους δόσης ώστε να διευκρινιστεί η κατάλληλη δόση του πόσιμου διαλύματος.
- Πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία με Jylamvo, τη χορήγηση και τη δοσολογία του.
- Πληροφορίες για τη σπουδαιότητα συμπλήρωσης των συνταγών με σαφείς οδηγίες που αφορούν τη δοσολογία μίας φοράς την εβδομάδα και την καθορισμένη ημέρα της λήψης, καθώς και της απουσίας συντμήσεων. Επίσης, η δόση πρέπει πάντα να καθορίζεται σε mg με το ισοδύναμό της σε ml βάσει της ορθής ηλικίας του ασθενή.
- Την ανάγκη να ενημερώνονται ασθενείς και συγγενείς/φροντιστές για τη δοσολογία της μίας φοράς την εβδομάδα.
- Την παροχή συστάσεων από τον φαρμακοποιό στον ασθενή για την εκ παραδρομής λήψη της δόσης σε ημερήσια αντί για εβδομαδιαία βάση.
- Το ενδεχόμενο θανατηφόρας υπερδοσολογίας λόγω σφαλμάτων κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας αντί της εβδομαδιαίας χρήσης.
- Αίτια, σοβαρότητα και αποτελέσματα σφαλμάτων κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής
- Σύσταση περί παρακολούθησης των ασθενών για σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας (τα οποία επηρεάζουν κυρίως το αιμοποιητικό και το γαστρεντερικό σύστημα)
- Διαχείριση της υπερδοσολογίας (περιλαμβανομένων της χρήσης φυλλινικού ασβεστίου και της διακοπής της δόσης).

Η κάρτα ασθενή θα περιλαμβάνει τα εξής βασικά στοιχεία:
- Υπενθύμιση προς τους ασθενείς οι οποίοι κάνουν χρήση μεθοτρεξάτης για ένδειξη που απαιτεί πρόγραμμα εβδομαδιαίας λήψης να λαμβάνουν το προϊόν μόνο μία φορά την εβδομάδα, την ημέρα της εβδομάδας που ορίζεται για τη λήψη και αναγράφεται στην κάρτα
- Πληροφορίες για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να είναι θανατηφόρες και για τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας και τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν εάν εμφανιστούν συμπτώματα, ώστε ο ασθενής να μπορεί να αναζητήσει εγκαίρως ιατρική βοήθεια
- Σύσταση να επιδεικνύεται πάντα η κάρτα και να επισημαίνεται σε νέους φροντιστές η λήψη μεθοτρεξάτης μία φορά την εβδομάδα από τον ασθενή (π.χ. κατά την εισαγωγή σε νοσοκομείο, κατά την αλλαγή φροντιστή κ.λπ.)

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	**Αναμενόμενη ημερομηνία**
Οι ΚΑΚ καλείται να χρησιμοποιούν τα στοχευμένα ερωτηματολόγια παρακολούθησης που έχουν συμφωνηθεί για όλα τα σφάλματα δοσολογίας που οδηγούν σε υπερδοσολογία	Από την ημερομηνία κοινοποίησης της απόφασης της Επιτροπής*

* παραπομπής EMEA/H/A-31/1463

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jylamvo 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα
μεθοτρεξάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml διαλύματος περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει E214 και E219.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα

Φιάλη 60 ml
Προσαρμογέας φιάλης
Δοσιμετρική σύριγγα 10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Λαμβάνεται σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη δοσιμετρική σύριγγα.
Ανακινήστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για αρθρίτιδα και ψωρίαση πάρτε μόνο μία φορά την εβδομάδα την ……. (γράψτε πλήρως την ημέρα λήψης)..

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Ο χειρισμός πρέπει να γίνεται με προσοχή

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:
Να απορρίπτεται 3 μήνες μετά το πρώτο άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25ºC.
Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1172/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Jylamvo 2 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jylamvo 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα
μεθοτρεξάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml διαλύματος περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει E214 και E219.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα.

60 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Λαμβάνεται σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού σας χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη δοσιμετρική σύριγγα.
Ανακινήστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για αρθρίτιδα και ψωρίαση πάρτε μόνο μία φορά την εβδομάδα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:
Να απορρίπτεται 3 μήνες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25ºC.
Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Oresund Pharma ApS

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1172/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΑΡΤΑΣ ΑΣΘΕΝΗ

ΑΥΤΗ Η ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΗΟΥΣ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΓΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗΣ.

ΕΑΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΓΙΑ ΜΙΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΡΟΑΝΑΦΕΡΘΕΙΣΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ.

Γράψτε εδώ πλήρως την ημέρα της εβδομάδας που θα κάνετε τη λήψη: _____

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε.

Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να είναι μοιραίες. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι για παράδειγμα, πονόλαιμος, πυρετός, στοματικά έλκη, διάρροια, εμετός, δερματικά εξανθήματα, αιμορραγία ή ασυνήθιστη αδυναμία. Αν νομίζετε ότι έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε, συμβουλευτείτε αμέσως κάποιον γιατρό.

Επιδεικνύετε πάντα αυτή την κάρτα στους επαγγελματίες υγείας που δεν είναι εξοικειωμένοι με τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη που λαμβάνετε, προκειμένου να τους ειδοποιήσετε σχετικά με τη χρήση μία φορά την εβδομάδα (π.χ. κατά την εισαγωγή σε νοσοκομείο, αλλαγή φροντιστή).

Για περισσότερες πληροφορίες, διαβάστε στο φύλλο οδηγιών για τον ασθενή που περιέχεται στη συσκευασία.

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών: Πληροφορίες για τον χρήστη

Jylamvo 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα
μεθοτρεξάτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Jylamvo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Jylamvo
3. Πώς να πάρετε το Jylamvo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Jylamvo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Jylamvo και ποια είναι η χρήση του

Το Jylamvo είναι ένα φάρμακο που:
- καταστέλλει την ανάπτυξη ορισμένων κυττάρων του οργανισμού που πολλαπλασιάζονται ταχέως (αντικαρκινικό φάρμακο)
- μειώνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους ίδιους τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού (ανοσοκατασταλτικός παράγοντας)
- έχει αντιφλεγμονώδη δράση

Το Jylamvo χρησιμοποιείται σε ασθενείς με:
- τις ακόλουθες ρευματικές και δερματικές παθήσεις:
  - ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) σε ενήλικες
  - πολυαρθρικές μορφές (όταν επηρεάζονται πέντε ή περισσότερες αρθρώσεις) ενεργού, νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (juvenile idiopathic arthritis, JIA) βαριάς μορφής σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, όταν η ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι ανεπαρκής
  - ανθεκτική στη θεραπεία ψωρίαση βαριάς μορφής που προκαλεί αναπηρία χωρίς επαρκή ανταπόκριση σε άλλες μορφές θεραπείας, όπως φωτοθεραπεία, θεραπεία με ψωραλένιο και υπεριώδη ακτινοβολία Α (PUVA) και ρετινοειδή, καθώς και ψωρίαση βαριάς μορφής που επηρεάζει και τις αρθρώσεις (ψωριασική αρθρίτιδα) σε ενήλικους ασθενείς
- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω

Πρέπει να απευθυνθείτε σε γιατρό εάν δεν αισθάνεστε καλύτερα ή εάν αισθάνεστε χειρότερα

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Jylamvo

Μην πάρετε το Jylamvo σε περίπτωση
- αλλεργίας στη μεθοτρεξάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- νεφρικής δυσλειτουργίας βαριάς μορφής (ή κατάταξης της δυσλειτουργίας από τον γιατρό σας

ως βαριάς μορφής)
- ηπατικής δυσλειτουργίας
- διαταραχών του αίματος, όπως υποπλασία μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοπενία ή σημαντική αναιμία
- υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ
- εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος
- σοβαρής λοίμωξης, όπως φυματίωση και λοίμωξη από τον ιό HIV
- στοματικών ή εντερικών ελκών
- φλεγμονής της βλεννογόνου μεμβράνης του στόματος ή στοματικών ελκών
- θηλασμού και επιπλέον, για μη ογκολογικές ενδείξεις (για μη αντικαρκινική θεραπεία) σε περίπτωση κύησης (βλ. παράγραφο «Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία»)
- πρόσφατου εμβολιασμού με εμβόλιο με ζώντες μικροοργανισμούς

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σημαντική προειδοποίηση σχετικά με τη δόση του Jylamvo (μεθοτρεξάτη):
Το παρόν πόσιμο διάλυμα περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης σε 1 ml διαλύματος και η διαβάθμιση της δοσιμετρικής σύριγγας είναι σε ml και όχι σε mg.
Να λαμβάνετε το Jylamvo **μόνο μία φορά την εβδομάδα** για τη θεραπεία ρευματικών και δερματικών παθήσεων (PA, JIA και ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα).
Η λήψη υπερβολικής ποσότητας Jylamvo (μεθοτρεξάτη) μπορεί να είναι θανατηφόρα.
Διαβάστε την παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης πολύ προσεκτικά.
Εάν έχετε τυχόν απορίες, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Jylamvo σε περίπτωση:
- σακχαρώδη διαβήτη για τον οποίο χορηγείται ινσουλινοθεραπεία
- ανενεργών, χρόνιων λοιμώξεων (π.χ. φυματίωσης, ηπατίτιδας Β ή C, [έρπητα ζωστήρα]), λόγω πιθανότητας έξαρσης
- προηγούμενης ηπατικής ή νεφρικής νόσου
- προβλημάτων πνευμονικής λειτουργίας
- ιδιαίτερα υπερβολικού βάρους
- μη φυσιολογικής συσσώρευσης υγρού στην κοιλιακή χώρα (ασκίτης) ή γύρω από τους πνεύμονες (υπεζωκοτικές συλλογές)
- αφυδάτωσης ή συνθηκών που προκαλούν αφυδάτωση (έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή της βλεννογόνου μεμβράνης του στόματος)

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Σταματήστε τη χρήση του Jylamvo και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4 σε σχέση με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Εάν είχατε δερματικά προβλήματα μετά από ακτινοθεραπεία (δερματίτιδα από ακτινοβολία) ή ηλιακό έγκαυμα, οι εν λόγω αντιδράσεις μπορούν να υποτροπιάσουν μετά τη θεραπεία μεθοτρεξάτης (αναμνηστική αντίδραση).

Διογκωμένοι λεμφαδένες (λέμφωμα) ενδέχεται να παρατηρηθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης και στην περίπτωση αυτή πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

Έχει αναφερθεί οξεία αιμορραγία από τους πνεύμονες κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με υποκείμενη ρευματολογική πάθηση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν έχετε συμπτώματα αιμόπτυσης ή βήχα με αίμα.

Η διάρροια μπορεί να είναι πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια του Jylamvo και απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση διάρροιας μιλήστε με τον γιατρό σας.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες εγκεφαλικές διαταραχές (εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν μπορούν να αποκλειστούν και στην περίπτωση χρήσης της μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία άλλων νόσων.

Εάν εσείς, ο σύντροφος ή ο φροντιστής σας παρατηρήσετε νέα έναρξη ή επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της γενικής μυϊκής αδυναμίας, της διαταραχής της όρασης, των αλλαγών στη σκέψη, τη μνήμη και τον προσανατολισμό, προκαλώντας σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, διότι αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πολύ σπάνιας, σοβαρής εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ).

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να κάνει το δέρμα σας πιο ευαίσθητο στο ηλιακό φως. Αποφύγετε τον έντονο ήλιο και μη χρησιμοποιείτε συσκευές τεχνητού μαυρίσματος ή λάμπα μαυρίσματος χωρίς ιατρική συμβουλή. Για να προστατέψετε το δέρμα σας από τον έντονο ήλιο, να φοράτε επαρκή ρουχισμό ή να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, οι ψωριασικές δερματικές αλλαγές μπορούν να επιδεινωθούν, σε έκθεση σε υπεριώδες φως.

Η μεθοτρεξάτη επηρεάζει προσωρινά την παραγωγή σπέρματος και ωαρίων. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει αποβολή και σοβαρά συγγενή ελαττώματα. Θα πρέπει να αποφεύγετε να αποκτήσετε παιδί, αν λαμβάνετε μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, αν είστε γυναίκα. Αν είστε άνδρας, θα πρέπει να αποφεύγετε να αποκτήσετε παιδί αν λαμβάνετε μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Βλ. επίσης την παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα».

Συνιστώμενες εξετάσεις και προφυλάξεις κατά την παρακολούθηση

Ακόμα και αν η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται σε χαμηλές δόσεις, μπορεί να παρατηρηθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τον έγκαιρο εντοπισμό τους, ο γιατρός σας πρέπει να διενεργήσει εξετάσεις παρακολούθησης και εργαστηριακές εξετάσεις.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας:

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα κάνετε αιματολογικές εξετάσεις για να διαπιστωθεί αν έχετε επαρκή αιμοσφαίρια. Το αίμα σας θα εξεταστεί επίσης για να ελεγχθεί η λειτουργία του ήπατός σας και για να διαπιστωθεί αν έχετε ηπατίτιδα. Επίσης, θα ελεγχθεί η αλβουμίνη στον ορό (μια πρωτεΐνη στο αίμα), η κατάσταση ηπατίτιδας (λοίμωξη του ήπατος) και η νεφρική λειτουργία. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει επίσης να διενεργήσει και άλλες εξετάσεις ήπατος, ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι απεικονίσεις του ήπατός σας, ενώ άλλες μπορεί να απαιτούν τη λήψη μικρού δείγματος ιστού από το ήπαρ σας για να εξεταστεί πιο σχολαστικά. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να ελέγξει να δει αν έχετε φυματίωση και να υποβληθείτε σε ακτινογραφία θώρακος ή σε δοκιμασία της πνευμονικής λειτουργίας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει τις παρακάτω εξετάσεις:

- εξέταση της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα για αλλαγές στη βλεννογόνο μεμβράνη, όπως φλεγμονή ή εξέλκωση
- αιματολογικές εξετάσεις/γενική εξέταση αίματος με τον αριθμό των αιμοσφαιρίων και μέτρηση των επιπέδων μεθοτρεξάτης στον ορό
- αιματολογική εξέταση για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας
- Απεικονιστικές εξετάσεις για την παρακολούθηση της κατάστασης του ήπατος
- λήψη μικρού δείγματος ιστού από το ήπαρ για να εξεταστεί πιο σχολαστικά
- αιματολογική εξέταση για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας
- παρακολούθηση της αναπνευστικής οδού και, εφόσον απαιτηθεί, δοκιμασία της πνευμονικής

λειτουργίας

Είναι πολύ σημαντικό να προσέρχεστε για αυτές τις προγραμματισμένες εξετάσεις.

Αν τα αποτελέσματα οποιασδήποτε από αυτές τις εξετάσεις είναι αξιοσημείωτα, ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη θεραπεία σας αναλόγως.

Παιδιά, έφηβοι και ηλικιωμένοι
Τα παιδιά, οι έφηβοι και οι ηλικιωμένοι που λαμβάνουν θεραπεία με μεθοτρεξάτη θα πρέπει να υποβάλλονται σε ιδιαίτερα προσεκτική ιατρική παρακολούθηση, προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, καθώς η εμπειρία από τη χρήση του σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα είναι ανεπαρκής

Άλλα φάρμακα και Jylamvo
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και των φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής ή φυσικής προέλευσης.
Θυμηθείτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με τη θεραπεία με Jylamvo που ακολουθείτε, αν σας συνταγογραφηθεί άλλο φάρμακο.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:
- άλλα φάρμακα για ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση, όπως η λεφλουνομίδη, η αζαθειοπρίνη (χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της απόρριψης μετά από μεταμόσχευση οργάνου), η σουλφασαλαζίνη (χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας)
- κυκλοσπορίνη (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος)
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή σαλικυλικά (φάρμακα έναντι άλγους ή/και φλεγμονής, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η δικλοφαινάκη και η ιβουπροφαίνη ή η πυραζόλη)
- εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς
- διουρητικά, τα οποία μειώνουν την κατακράτηση υγρών
- φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, όπως η μετφορμίνη
- ρετινοειδή (για τη θεραπεία της ψωρίασης και άλλων δερματικών παθήσεων)
- αντιεπιληπτικά φάρμακα (πρόληψη επιληπτικών κρίσεων)
- βαρβιτουρικά (φάρμακα για τον ύπνο)
- καταπραϋντικά
- αντισυλληπτικά από του στόματος
- προβενεσίδη (για την ουρική αρθρίτιδα)
- αντιβιοτικά
- πυριμεθαμίνη (για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ελονοσίας)
- σκευάσματα βιταμινών που περιέχουν φυλλικό οξύ
- αναστολείς αντλίας πρωτονίων (για την αντιμετώπιση οπισθοστερνικού καύσους, ελκών και ορισμένων άλλων στομαχικών παθήσεων)
- θεοφυλλίνη (για αναπνευστικά προβλήματα)
- μερκαπτοπουρίνη (για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λευχαιμίας)
- αντικαρκινικά φάρμακα (όπως δοξορουμπικίνη και προκαρβαζίνη κατά τη διάρκεια θεραπείας με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης)
- μεταμιζόλη (συνώνυμα: novaminsulfon και διπυρόνη) (φάρμακο κατά του έντονου πόνου ή/και του πυρετού)

Το Jylamvo με τροφή, ποτό και οινοπνευματώδη
Αυτό το φάρμακο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό. Αφού λάβετε τη δόση σας, πιείτε λίγο νερό για να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει την πλήρη δόση σας και δεν έχει παραμείνει μεθοτρεξάτη στο στόμα σας. Δεν θα πρέπει να πίνετε αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Jylamvo και θα πρέπει να αποφεύγετε την κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας καφέ, ποτών που περιέχουν καφεΐνη και μαύρου τσαγιού. Βεβαιωθείτε ότι πίνετε πολλά υγρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το

Jylamvo, επειδή η αφυδάτωση (ελάττωση του νερού στον οργανισμό) μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης.

Κύηση
Μην χρησιμοποιείτε το Jylamvo κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν ο γιατρός σας το έχει συνταγογραφήσει για ογκολογική θεραπεία. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει συγγενή ελαττώματα, να βλάψει το έμβρυο ή να προκαλέσει αποβολή. Σχετίζεται με δυσπλασίες στο κρανίο, το πρόσωπο, την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, τον εγκέφαλο και τα άκρα. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικό να μην χορηγείται η μεθοτρεξάτη σε έγκυες ή σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, εκτός εάν χρησιμοποιείται για ογκολογική θεραπεία. Για μη ογκολογικές ενδείξεις σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το ενδεχόμενο κύησης πρέπει να αποκλείεται, π.χ. μέσω δοκιμασιών κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Μην χρησιμοποιείτε το Jylamvo εάν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος. Πρέπει να αποφεύγεται η κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει, επομένως, να διασφαλίζεται η λήψη αποτελεσματικής αντισύλληψης καθ΄ όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εάν υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος,, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Εάν όντως μείνετε έγκυος στη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να σας ενημερώσουν σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο παιδί λόγω της θεραπείας.

Εάν θέλετε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας, ο οποίος ενδέχεται να σας παραπέμψει να συμβουλευτείτε έναν ειδικό πριν από την προγραμματισμένη έναρξη της θεραπείας.

Θηλασμός
Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επειδή η μεθοτρεξάτη μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η συνέχιση της θεραπείας με μεθοτρεξάτη είναι σημαντική, πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό.

Ανδρική γονιμότητα
Η διαθέσιμη τεκμηρίωση δεν υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής εάν ο πατέρας λαμβάνει μεθοτρεξάτη κάτω των 30 mg (15 ml)/εβδομάδα. Ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς και δεν υπάρχουν πληροφορίες αναφορικά με υψηλότερες δόσεις μεθοτρεξάτης. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να έχει γονοτοξική επίδραση. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει γενετικές μεταλλάξεις. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή σπέρματος, η οποία σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ελαττωμάτων.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η απόκτηση παιδιού ή η δωρεά σπέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Καθώς η θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε υψηλότερες δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντικαρκινική θεραπεία μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα και γενετικές μεταλλάξεις, ενδείκνυται για τους άνδρες ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με δόσεις μεθοτρεξάτης άνω των 30 mg (15 ml)/εβδομάδα να εξετάζουν το ενδεχόμενο διατήρησης σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Προσοχή: Αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων και αντίδρασης κατά την οδήγηση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Jylamvo, είναι δυνατόν να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως κόπωση ή ζάλη. Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να επηρεαστεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώσετε κόπωση ή ζάλη, θα πρέπει να μην οδηγήσετε οχήματα ή να χρησιμοποιήσετε μηχανήματα.

Το **Jylamvo περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο και μεθυλεστέρα παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου**
Το παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο (E214) και ο μεθυλεστέρας του παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219) ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

3. Πώς να πάρετε το Jylamvo

Το Jylamvo θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που γνωρίζουν τις ιδιότητες του φαρμάκου και τον τρόπο με τον οποίο δρα.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η εσφαλμένη λήψη του Jylamvo δύναται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής, ακόμη και τον θάνατο.

Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό. Η θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας βαριάς μορφής, καθώς και της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας βαριάς μορφής με το Jylamvo αποτελεί μια μακροχρόνια θεραπεία.

Συνιστώμενη δόση
Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη δόση του Jylamvo που θα πρέπει να λάβετε, ανάλογα με την πάθηση για την οποία υποβάλλεστε σε θεραπεία, τη βαρύτητά της και το γενικό επίπεδο της υγείας σας. Τηρήστε επακριβώς τη δόση και ακολουθήστε πιστά τις οδηγίες του γιατρού σας σχετικά με τον χρόνο λήψης του φαρμάκου.

Δόση σε ρευματικές και δερματικές παθήσεις (PA, JIA και ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα)
Να παίρνετε το Jylamvo **μόνο μία φορά την εβδομάδα**. Αποφασίστε με τον γιατρό σας ποια είναι η πιο κατάλληλη ημέρα της εβδομάδας για να παίρνετε το φάρμακο.

Δόση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα στους ενήλικες:
Η συνήθης αρχική δόση είναι 7,5 mg (3,75 ml), μία φορά την εβδομάδα.

Δόση για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα:
Η συνήθης αρχική δόση είναι 7,5 mg (3,75 ml), μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός μπορεί να αυξήσει τη δόση, εάν η χρησιμοποιούμενη δόση δεν είναι αποτελεσματική αλλά είναι καλώς ανεκτή.
Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δόση σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)
Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για τη δόση που θα πρέπει να πάρετε για την πάθησή σας καθώς και για τον χρόνο που θα πρέπει να πάρετε τη δόση. Τηρήστε τη δόση επακριβώς.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους
Ο γιατρός θα υπολογίσει την απαιτούμενη δόση βάσει της επιφάνειας σώματος του παιδιού (m^2). Η δόση εκφράζεται σε mg/m^2.

Ηλικιωμένοι
Λόγω της μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και των χαμηλών αποθεμάτων φυλλικού οξέος, για τους ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιλέγεται μια σχετικά χαμηλή δοσολογία.

Πώς να πάρετε το φάρμακο
Η συσκευασία του Jylamvo περιέχει τη φιάλη του φαρμάκου με το πώμα, τον προσαρμογέα φιάλης και μια λευκή δοσιμετρική σύριγγα. Να χρησιμοποιείτε πάντοτε την παρεχόμενη σύριγγα για τη χορήγηση του φαρμάκου.

Εάν είστε γονέας ή φροντιστής που χορηγεί το φάρμακο, να πλένετε τα χέρια σας πριν από τη χορήγηση της δόσης και μετά από αυτή. Να καθαρίζετε τυχόν διαρρέουσα ποσότητα αμέσως. Για λόγους προστασίας, κατά τον χειρισμό του Jylamvo, θα πρέπει να φοράτε γάντια μίας χρήσης.

Οι γυναίκες που είναι έγκυες, σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες ή θηλάζουν δεν θα πρέπει να χειρίζονται τη μεθοτρεξάτη.

Σε περίπτωση επαφής του Jylamvo με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη, η προσβεβλημένη περιοχή θα πρέπει να πλένεται με νερό και σαπούνι.

Το Jylamvo προορίζεται για χρήση από του στόματος και παρέχεται έτοιμο προς χρήση.

Επισημαίνεται ότι το τρέχον πόσιμο διάλυμα περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης σε 1 ml διαλύματος και η διαβάθμιση της δοσιμετρικής σύριγγας είναι σε ml και όχι σε mg.

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Αφού λάβετε τη δόση σας, πιείτε λίγο νερό για να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει την πλήρη δόση σας και δεν έχει παραμείνει μεθοτρεξάτη στο στόμα σας.

Κατά τη χρήση του φαρμάκου ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:

1. Φορέστε γάντια μίας χρήσης πριν από τον χειρισμό.
2. Ανακινήστε τη φιάλη.
3. Αφαιρέστε το πώμα της φιάλης και ωθήστε τον προσαρμογέα σταθερά μέσα στην κορυφή της φιάλης.
4. Ωθήστε το άκρο της δοσιμετρικής σύριγγας μέσα στην οπή του προσαρμογέα.
5. Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα.
6. Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας ΑΡΓΑ προς τα πίσω, ούτως ώστε το φάρμακο να αντληθεί από τη φιάλη μέσα στη σύριγγα έως ότου το ΠΛΑΤΥΤΕΡΟ μέρος του εμβόλου της λευκής σύριγγας να ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη σήμανση της απαιτούμενης δόσης. ΜΗΝ μετράτε έως τη στενή αιχμή του εμβόλου. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, επαναλάβετε έως ότου εξαφανιστούν οι φυσαλίδες.
7. Επαναφέρετε τη φιάλη στην ορθή θέση και αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα από τον προσαρμογέα, κρατώντας τη σύριγγα από τον κορμό και όχι από το έμβολο.
8. Επιβεβαιώστε ότι η δόση στη σύριγγα είναι σωστή.
9. Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής είναι σε καθιστή ή όρθια θέση πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου.
10. Τοποθετήστε απαλά το άκρο της σύριγγας στο στόμα του ασθενή και στρέψτε το προς το εσωτερικό της παρειάς.
11. Αργά και απαλά ωθήστε το έμβολο ώστε το φάρμακο να εκτοξευτεί ήπια στο εσωτερικό της παρειάς. ΜΗΝ ωθήσετε το έμβολο πολύ δυνατά ή εκτοξεύσετε το φάρμακο στο οπίσθιο τμήμα του στόματος ή του φάρυγγα, επειδή μπορεί να προκληθεί πνιγμός. Το έμβολο θα πρέπει να ωθηθεί απαλά προς τα πίσω μέχρι να ασφαλιστεί στη θέση του.
12. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το στόμα του ασθενή.
13. Ζητήστε από τον ασθενή να καταπιεί το φάρμακο και κατόπιν να πιει λίγο νερό για να μην παραμείνει καθόλου φάρμακο στο στόμα.
14. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη με τον προσαρμογέα στη θέση του. Βεβαιωθείτε ότι το πώμα είναι ερμητικά κλειστό.
15. Πλύνετε τη σύριγγα αμέσως μετά τη χρήση με καθαρό, ζεστό νερό και σαπούνι και ξεπλύνετε καλά. Η σύριγγα θα πρέπει να διατηρείται κάτω από το νερό και το έμβολο να ωθείται και να εξωθείται αρκετές φορές έως ότου να απομακρυνθούν όλα τα ίχνη του φαρμάκου από το εσωτερικό της σύριγγας, συμπεριλαμβανομένου του άκρου της. Στη συνέχεια, το έμβολο και ο

κορμός θα πρέπει να διαχωρίζονται και να πλένονται σχολαστικά με ζεστό νερό και σαπούνι. Κατόπιν, θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με ΚΡΥΟ νερό και η περίσσεια νερού να τινάζεται πριν από το σκούπισμα με μια καθαρή χαρτοπετσέτα. Το έμβολο και ο κορμός θα πρέπει να φυλάσσονται σε καθαρό και ξηρό περιέκτη μαζί με το φάρμακο και να συναρμολογούνται πριν από την επόμενη χρήση. Όλα τα μέρη της σύριγγας θα πρέπει να είναι απολύτως στεγνά προτού χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση της επόμενης δόσης.

Επαναλάβετε τις παραπάνω οδηγίες για κάθε δόση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Jylamvo από την κανονική
Ακολουθήστε τις δοσολογικές συστάσεις του γιατρού σας. Μην αλλάζετε ποτέ τη δόση με δική σας πρωτοβουλία.

Εάν υποπτεύεστε ότι εσείς (ή κάποιος άλλος) έχετε (έχει) πάρει υπερβολική ποσότητα Jylamvo, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή επικοινωνήστε με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Ο γιατρός θα αποφασίσει εάν απαιτείται θεραπεία.

Μια υπερδοσολογία μεθοτρεξάτης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία, ασυνήθιστο αίσθημα αδυναμίας, στοματικά έλκη, αίσθημα αδιαθεσίας, έμετο, μαύρα κόπρανα ή παρουσία αίματος στα κόπρανα, αποβολή αίματος με τον βήχα ή τον έμετο που μοιάζει με κόκκους καφέ καθώς και μειωμένη διούρηση. Βλ. επίσης την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Κατά την επίσκεψη στον γιατρό σας ή στο νοσοκομείο, πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ως αντίδοτο χορηγείται φυλλινικό ασβέστιο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Jylamvo
Ποτέ μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, αλλά συνεχίστε με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Jylamvo
Δεν θα πρέπει να διακόψετε προσωρινά ή τελείως τη θεραπεία με το Jylamvo προτού το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Εάν υποψιάζεστε ότι έχετε εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε τη χρήση του Jylamvo και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από ακόλουθα συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων:
– σοβαρές διαβρώσεις του δέρματος και απολέπιση του δέρματος, συχνά με επώδυνες πληγές που επηρεάζουν το στόμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη (επιδερμική νέκρωση)

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιονδήποτε αιφνίδιο συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών, εξάνθημα ή κνησμό (ειδικά εάν έχει προσβληθεί ολόκληρο το σώμα σας).

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αναπνευστικά προβλήματα (περιλαμβάνουν γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, ξηρό, ερεθιστικό βήχα, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στον θώρακα ή πυρετό)
- αιμόπτυση ή βήχας με αίμα*
- σοβαρή απολέπιση ή σχηματισμός φυσαλίδων στο δέρμα
- ασυνήθιστη αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του εμέτου με αίμα) ή μωλωπισμός ή ρινορραγίες
- ναυτία, έμετος, κοιλιακή δυσφορία ή διάρροια βαριάς μορφής
- στοματικά έλκη
- κόπρανα μαύρα ή σαν πίσσα
- αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα
- μικρές ερυθρές κηλίδες στο δέρμα
- πυρετός, πονόλαιμος, συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης
- κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος) ή σκουρόχρωμα ούρα
- πόνος ή δυσκολία στην ούρηση
- δίψα ή/και συχνή διούρηση
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί)
- απώλεια συνείδησης
- θαμπή ή περιορισμένη όραση
- κόπωση βαριάς μορφής.
  *έχει αναφερθεί κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με υποκείμενη ρευματολογική πάθηση

Έχουν αναφερθεί επίσης οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
- απώλεια όρεξης, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, φλεγμονή και έλκη στο στόμα και στον φάρυγγα
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις αιματολογικές εξετάσεις.

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα):
- λοιμώξεις
- μειωμένη παραγωγή των κυττάρων του αίματος με μείωση του αριθμού των λευκών ή/και ερυθρών αιμοσφαιρίων ή/και των αιμοπεταλίων (λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία)
- κεφαλαλγία, κόπωση, ζάλη
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονία) με ξηρό βήχα, δύσπνοια και πυρετό
- διάρροια
- δερματικό εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος και κνησμός.

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα):
- λέμφωμα (όζος στον λαιμό, στη βουβωνική περιοχή ή στις μασχάλες που συνοδεύεται από οσφυαλγία, απώλεια βάρους ή νυχτερινή εφίδρωση)
- αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής
- διαβήτης
- κατάθλιψη
- ζάλη, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις
- πνευμονική βλάβη
- έλκη και αιμορραγία στον πεπτικό σωλήνα
- ηπατική νόσος, μειωμένη πρωτεΐνη στο αίμα
- κνιδωτικό εξάνθημα, αντιδράσεις που μοιάζουν με ηλιακό έγκαυμα λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του δέρματος στο ηλιακό φως, καφέ απόχρωση δέρματος, απώλεια τριχών, αύξηση ρευματικών οζιδίων, έρπης ζωστήρας, επώδυνη ψωρίαση, βραδεία επούλωση τραυμάτων
- πόνος των αρθρώσεων ή των μυών, οστεοπόρωση (μείωση της οστικής ισχύος)
- νεφρική νόσος, φλεγμονή ή έλκη της ουροδόχου κύστεως (πιθανώς και με αίμα στα ούρα), επώδυνη διούρηση
- φλεγμονή και έλκη του κόλπου.

Σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 1.000 άτομα):

- διαταραχή του αίματος που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πολύ μεγάλου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (μεγαλοβλαστική αναιμία)
- μεταβολές διάθεσης
- αδυναμία κατά τις μετακινήσεις, χωρίς να περιορίζεται μόνο στην αριστερή ή στη δεξιά πλευρά του σώματος
- οπτικές διαταραχές βαριάς μορφής
- φλεγμονή του καρδιακού σάκου, συσσώρευση υγρού στον καρδιακό σάκο
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, θρόμβοι στο αίμα
- αμυγδαλίτιδα, διακοπή της αναπνοής, άσθμα
- φλεγμονή του παγκρέατος, φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα, παρουσία αίματος στα κόπρανα, φλεγμονή των ούλων, δυσπεψία
- οξεία ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος)
- αποχρωματισμός των νυχιών, ακμή, ερυθρές ή πορφυρές κηλίδες λόγω αιμορραγίας των αγγείων
- επιδείνωση της ψωρίασης κατά τη διάρκεια θεραπείας με υπεριώδη (UV) ακτινοβολία
- δερματικές βλάβες που μοιάζουν με ηλιακό έγκαυμα ή δερματίτιδα μετά από ακτινοθεραπεία
- κατάγματα οστών
- νεφρική ανεπάρκεια, μείωση ή απουσία ούρων, μη φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών στο αίμα
- μειωμένη παραγωγή σπέρματος, διαταραχές εμμήνου ρύσης.

Πολύ σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10.000 άτομα):
- ιογενείς, μυκητιασικές ή βακτηριακές συστημικές λοιμώξεις
- σοβαρή διαταραχή του μυελού των οστών (αναιμία), πρησμένοι αδένες
- λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα (υπερβολική ανάπτυξη λευκών αιμοσφαιρίων)
- αϋπνία
- άλγος, μυϊκή αδυναμία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης (μεταλλική γεύση), φλεγμονή της επένδυσης του εγκεφάλου που προκαλεί παράλυση ή έμετο, αίσθηση μουδιάσματος ή μυρμηγκιάσματος/μικρότερη ευαισθησία στη διέγερση από το φυσιολογικό
- μειωμένη κινητικότητα των μυών που χρησιμοποιούνται στην ομιλία, δυσκολία στην ομιλία, δυσλειτουργία της γλώσσας, αίσθηση υπνηλίας ή κόπωσης, αίσθηση σύγχυσης, ασυνήθιστη αίσθηση στο κεφάλι, εγκεφαλικό οίδημα, αίσθηση κουδουνίσματος στα αυτιά
- κόκκινα μάτια, βλάβη στον αμφιβληστροειδή του ματιού
- συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, πνευμονικές λοιμώξεις
- αιματέμεση, επιπλοκές του πεπτικού σωλήνα βαριάς μορφής
- ηπατική ανεπάρκεια
- λοιμώξεις στα νύχια των δακτύλων, αποκόλληση του νυχιού από την κοίτη του νυχιού, δοθιήνες, διαπλάτυνση μικρών αιμοφόρων αγγείων, βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του δέρματος, αλλεργική φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- πρωτεΐνη στα ούρα
- απώλεια σεξουαλικής επιθυμίας, προβλήματα στην επίτευξη στύσης, κολπικό έκκριμα, υπογονιμότητα, διόγκωση μαστού στους άνδρες (γυναικομαστία)
- πυρετός.

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
- παθολογική μεταβολή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου (λευκοεγκεφαλοπάθεια)
- αιμορραγίες
- αιμορραγία από τους πνεύμονες*
- ερυθρότητα και απολέπιση του δέρματος
- οστική βλάβη στη γνάθο (δευτερογενής σε υπερβολική ανάπτυξη λευκών αιμοσφαιρίων).
- οίδημα

*έχει αναφερθεί κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με υποκείμενη ρευματολογική πάθηση.

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και κατά συνέπεια να αποδυναμώσει την άμυνα του ανοσοποιητικού.

Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, ή σοβαρή επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας σας, ή πυρετό με τοπικά σημεία λοίμωξης, όπως πονόλαιμος/φλεγμονή στον φάρυγγα ή στο στόμα ή προβλήματα στη διούρηση, τότε θα πρέπει να δείτε αμέσως τον γιατρό σας. Θα πραγματοποιηθεί εξέταση αίματος, ώστε να ελεγχθεί μια πιθανή μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ακοκκιοκυτταραιμία). Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε.

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές (ορισμένες φορές απειλητικές για τη ζωή) ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνεπώς, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για να ελέγξει τυχόν μεταβολές στο αίμα (όπως χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων, λέμφωμα), καθώς και στους νεφρούς και στο ήπαρ σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Jylamvo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε κλειδωμένο ερμάριο. Η τυχαία κατάποση είναι δυνατόν να προκαλέσει τον θάνατο στα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25˚C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για την αποφυγή της αλλοίωσης του φαρμάκου και τη μείωση του κινδύνου τυχαίας διαρροής.

Μετά την παρέλευση 3 μηνών από το πρώτο άνοιγμα, απορρίψτε το φάρμακο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα υλικού πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά προϊόντα – συμβουλευτείτε τον φαρμακοποιό σας.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Jylamvo
Η δραστική ουσία είναι η μεθοτρεξάτη. Ένα ml διαλύματος περιέχει 2 mg μεθοτρεξάτης.

Τα άλλα συστατικά είναι: μακρογόλη 400, γλυκερόλη, αρωματική ουσία πορτοκαλιού, σουκραλόζη, παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο (Ε214), μεθυλεστέρας του παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (Ε219), κιτρικό οξύ, κιτρικό τρινάτριο, κεκαθαρμένο ύδωρ. Βλ. παράγραφο 2 «Το Jylamvo περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο και μεθυλεστέρα του παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου ».

Εμφάνιση του Jylamvo και περιεχόμενα της συσκευασίας
Το Jylamvo είναι διαυγές διάλυμα, κίτρινου χρώματος. Διατίθεται σε γυάλινη φιάλη καστανού χρώματος η οποία περιέχει 60 ml διαλύματος και κλείνεται με πώμα που είναι ανθεκτικό στη χρήση από παιδιά. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης και μια λευκή

δοσιμετρική σύριγγα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Δανία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για τη μεθοτρεξάτη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επιδερμική νέκρωση από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν σε ορισμένες περιπτώσεις στενή χρονική σχέση, τη θετική απόκριση σε διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (de-challenge) και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της μεθοτρεξάτης και της επιδερμικής νέκρωσης είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μεθοτρεξάτη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μεθοτρεξάτη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.