

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jylamvo 2 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора съдържа 2 mg метотрексат.

Помощни вещества с известно действие

Един ml от разтвора съдържа 2 mg метилхидроксибензоат (като натриева сол) и 0,2 mg етил хидроксибензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор
Бистър жълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Jylamvo се използва при следните показания:

При ревматологични и дерматологични заболявания

- Активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти
- Полиартритни форми на тежък, активен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) при юноши и деца на възраст 3 и повече години, когато повлияването от нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) е незадоволително
- Тежък, рефрактерен инвалидизиращ псориазис, който не се повлиява задоволително от други форми на лечение, като фототерапия, терапия с псорален и ултравиолетови А лъчи (ПУВА) и ретиноиди, както и тежък псориаитичен артрит при възрастни пациенти.

В онкологията

- Поддържащо лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Метотрексат трябва да се предписва само от лекари с опит по отношение на различните свойства на лекарството и неговия начин на действие.

Дозировка

Ревматологични и дерматологични заболявания

Важно предупреждение относно дозировката на Jylamvo (метотрексат)

За лечение на ревматологични или дерматологични заболявания Jylamvo (метотрексат) трябва да се приема **само веднъж седмично**. Грешки при дозирането на Jylamvo (метотрексат) може да доведат до сериозни нежелани реакции, включително и смърт. Прочетете много внимателно тази точка в кратката характеристика на продукта.

Предписващият лекар трябва да определи деня на прием в рецептата.

Дозата и продължителността на лечението се определят индивидуално въз основа на клиничната картина при пациента и поносимостта към метотрексат. Лечението на активен ревматоиден артрит, тежък ЮИА, тежък псориазис и тежък псориаатичен артрит представлява дългосрочно лечение.

Седмичната доза от 25 mg (12,5 ml) не трябва да се превишава. Дозите над 20 mg/седмично могат да бъдат свързани със значително увеличаване на токсичността, особено потискане на костния мозък.

Показано е допълнително едновременно добавяне на фолиева киселина 5 mg два пъти седмично (с изключение на деня на прилагане).

Дозировка при възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg (3,75 ml) метотрексат веднъж седмично. В зависимост от индивидуалната активност на заболяването и поносимостта на пациента дозата може се увеличава постепенно с 2,5 mg (1,25 ml) на седмица.

След приблизително 4—8 седмици може да се очаква повлияване от лечението. Когато се постигне желаният терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза. След прекъсване на лечението е възможна повторна поява на симптомите.

Дозировка при деца и юноши с полиартритни форми на ювенилен идиопатичен артрит

Пациентите с ЮИА винаги трябва да бъдат насочвани към ревматологично отделение, специализирано в лечението на деца/юноши.

Препоръчителната доза е 10—15 mg (5—7,5 ml)/m² телесна повърхност (ТП)/седмица. При рефрактерни на лечение случаи седмичната доза може да се увеличи до 20 mg (10 ml)/m² ТП/седмица. При увеличаване на дозата обаче е показана повишена честота на проследяване.

Дозировка при възрастни с тежка форма на псориазис и възрастни пациенти с псориаатичен артрит

Препоръчва се преди започване на лечението да се приложи тестова доза от 2,5—5 mg (1,25—2,5 ml) веднъж седмично, за да се открият ранни нежелани реакции. Ако след една седмица съответните лабораторни изследвания са в норма, лечението може да започне. Препоръчителната начална доза е 7,5 mg (3,75 ml) метотрексат веднъж седмично. Дозата трябва да се увеличи постепенно, но по принцип не трябва да се превишава седмичната доза от 25 mg метотрексат. Обичайната доза е 10 mg—25 mg (5 ml—12,5 ml), приемана веднъж седмично. Възможно е дози, които надвишават 20 mg (10 ml) на седмица, да са свързани със значително повишаване на токсичността, особено супресия на костния мозък.

Повлияване от лечението обикновено може да се очаква след около 4—8 седмици. Когато се постигне желаният терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза.

В определения ден за прием седмичната доза може да се приеме наведнъж или разделена на 2 или 3 дози. Във всеки случай се приема веднъж седмично.

Онкология

Дозировка при остра лимфобластна левкемия

При поддържащото лечение на ОЛЛ при деца на възраст 3 или повече години, юноши и възрастни в рамките на комплексни протоколи се използва ниска доза метотрексат в комбинация с други цитостатични лекарствени продукти. Лечението трябва да съответства на актуалните терапевтични протоколи.

Най-често приеманите единични дози са в диапазона 20—40 mg (10—20 ml)/m² телесна повърхност.

Ако метотрексат се прилага в комбинация с химиотерапия, при определяне на дозата трябва да отчита всяка припокриваща се токсичност на другите лекарствени продукти.

По-високите дозировки трябва да се прилагат парентерално.

Педиатрична популация

Метотрексат трябва да се използва с повишено внимание при педиатрични пациенти. Лечението трябва да отговаря на публикуваните към момента протоколи за лечение на деца (вж. точка 4.4).

Дозите обикновено се базират на ТП на пациента, а поддържащото лечение представлява дългосрочно лечение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Метотрексат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4).

Дозата трябва да се коригира, както следва, за пациенти с ревматоиден артрит, ювенилен артрит, псориазис и псориагичен артрит. За онкологичните показания трябва да се прилагат също и препоръките в публикуваните протоколи.

Креатининов клирънс (ml/min)	% от дозата, който да се прилага
>60	100
30-59	50
<30	Jylamvo не трябва да се прилага.

Чернодробно увреждане

Метотрексат трябва да се прилага само с най-голямо внимание, ако изобщо се прилага, при пациенти със значимо настоящо или предшестващо заболяване на черния дроб, особено ако е причинено от алкохол. Използването на метотрексат е противопоказано, ако стойностите на билирубин са >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при деца на възраст под 3 години, тъй като липсват достатъчно данни за ефикасността и безопасността при тази група пациенти.

Старческа възраст

Трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст (65 и повече години) поради намалена чернодробна и бъбречна функция, както и нисък резерв на фолиева киселина, които се наблюдават с напредване на възрастта. Освен това се препоръчва внимателно проследяване на пациентите за възможни ранни признаци на токсичност (вж. точки 4.4, 4.5, 4.8 и 5.2).

Пациенти с патологично натрупване на течности (плеврален излив, асцит)

Тъй като полуживотът на метотрексат може да се удължи четири пъти при пациенти, които имат патологично натрупване на течности, може да е необходимо намаляване на дозата, а в някои случаи и преустановяване на приложението на метотрексат (вж. точки 4.4 и 5.2). Количеството, с което да се намали дозата, трябва да се определя за всеки отделен случай.

Начин на приложение

Jуlamvo е само за перорална употреба.

Лекарственият продукт може да се приема със или без храна.

Разтворът се предоставя готов за употреба и трябва да се погълне с малко вода, за да се отстранят всички остатъци от метотрексат от устната кухина.

За точно измерване на предписаната доза се предоставя перорална спринцовка за перорални форми от 10 ml (вж. листовката).

Ако пероралният път е неефективен, показано е преминаване към парентерална лекарствена форма. Може да се използва метотрексат за мускулно или подкожно приложение и се препоръчва при пациенти, които проявяват недостатъчна абсорбция на пероралната форма на метотрексат или които не понасят добре пероралното приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Чернодробно увреждане (нивото на билирубин са >5 mg/dl [85,5 μmol/l], вж. точка 4.2)
- Злоупотреба с алкохол
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под от 30 ml/min, вж. точка 4.2)
- Съществуващи нарушения на кръвта, като хипоплазия на костния мозък, левкопения, тромбоцитопения или значима анемия
- Имунна недостатъчност
- Тежки, остри или хронични инфекции като туберкулоза и HIV
- Стоматит, язви в устната кухина и установени активни гастроинтестинални язви
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Едновременно ваксиниране с живи ваксини

Допълнително, при неонкологични показания

- Бременност (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пероралният разтвор съдържа 2 mg метотрексат във всеки ml от разтвора. Разграфяването на спринцовката за перорални форми е в ml, а не в mg. Трябва да се внимава да се предпише точният обем за прилагане. Пациентите с ревматологични или дерматологични заболявания трябва да бъдат информирани ясно, че лечението трябва да се прилага само веднъж седмично, а не всеки ден. Неправилното приложение на метотрексат може да доведе до тежки, включително и потенциално летални нежелани реакции. Медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат ясно инструктирани.

Предписващият лекар трябва да определи деня на прием в рецептата.

Предписващият лекар трябва да е сигурен, че пациентите разберат, че Jуlamvo (метотрексат) трябва да се приема само веднъж седмично.

Пациентите трябва да бъдат информирани за това колко е важно да се придържат към прием веднъж седмично.

По време на лечението пациентите трябва да бъдат проследявани по подходящ начин, за да

може признаците на възможни токсични ефекти или нежелани реакции да бъдат разпознати и оценени без забавяне.

Следователно метотрексат трябва да се прилага от или под ръководството на лекари, чиито знания и опит включват използването на антиметаболити.

Особено стриктно проследяване на пациента е показано след предшестваща лъчетерапия (особено на таза), функционално увреждане на хемопоеичната система (например след предшестваща лъче- или химиотерапия), нарушено общо състояние, както и в напреднала възраст и при много малки деца.

Поради риска от тежки или дори летални токсични реакции пациентите трябва да бъдат изчерпателно информирани от лекарите относно рисковете (включително ранните признаци и симптоми на токсичност) и препоръчителните мерки за безопасност. Те трябва да бъдат информирани относно необходимостта незабавно да съобщят на лекаря, ако се появят симптоми на предозиране, както и относно необходимостта от последяване на симптомите на предозиране (включително редовни лабораторни изследвания).

Дозите над 20 mg/седмично могат да бъдат свързани със значително увеличаване на токсичността, особено потискане на костния мозък.

Поради забавената екскреция на метотрексат при пациенти с нарушена бъбречна функция те трябва да бъдат лекувани изключително внимателно и само с ниски дози метотрексат (вж. точка 4.2).

Метотрексат трябва да се прилага с повишено внимание, ако изобщо се прилага, при пациенти със значимо настоящо или предшестващо заболяване на черния дроб, особено ако е или е било причинено от алкохол.

Фертилитет

За метотрексат има съобщения, че причинява увреждане на фертилитета, олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея при хора по време на лечението и за кратък период след прекъсването му, засягайки сперматогенезата и оогенезата по време на периода на неговото приложение – ефекти, които изглежда че са обратими при преустановяване на лечението.

Тератогенност – репродуктивен риск

Метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и малформации на плода при хора. По тази причина възможните ефекти върху репродукцията, загуба на бременност и вродени малформации трябва да се обсъдят с пациентите от женски пол с детороден потенциал (вж. точка 4.6).

При неонкологични показания липсата на бременност трябва да бъде потвърдена, преди да се използва Jylamvo. Ако се лекуват жени в полова зрялост, трябва да се използва ефективна контрацепция по време на лечението и поне шест месеца след това.

За съвет относно контрацепция при мъже вж. точка 4.6.

Препоръчителни изследвания и мерки за безопасност

Преди започване на лечението или при подновяване на лечението след период на почивка

Трябва да се направи пълна кръвна картина с диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, изследване на чернодробните ензими, билирубина, серумния албумин, рентгенова снимка на гръдния кош и изследване на бъбречните функционални показатели. Ако има клинични индикации, да се изключат туберкулоза и хепатит В и С.

По време на лечението

Изследванията по-долу трябва да бъдат извършвани всяка седмица през първите две седмици, след това на всеки две седмици през следващия месец. След този период, в зависимост от броя на левкоцитите и стабилността на пациента, поне веднъж месечно през следващите шест месеца и поне на всеки три месеца впоследствие.

При увеличаване на дозата трябва да се има предвид повишена честота на проследяване. Особено пациентите в старческа възраст трябва да бъдат проследявани за ранни признаци на токсичност през кратки интервали (вж. точка 4.2).

- Преглед на устната кухина и гърлото за промени на лигавицата.
- Пълна кръвна картина с диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите. Супресия на хемопоезата, предизвикана от метотрексат, може да настъпи рязко и при привидно безопасни дози. При сериозно понижаване броя на левкоцитите или тромбоцитите лечението трябва да се прекъсне незабавно и да се назначи подходяща поддържаща терапия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават на своя лекар признаци и симптоми, предполагащи инфекция. При пациенти на съпътстващо лечение с хематотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид) кръвната картина и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват внимателно.
- Изследване на чернодробните функционални показатели — особено внимание трябва да се обърне на появата на чернодробна токсичност. Лечение не трябва да се започва или трябва да се прекъсне, ако се наблюдават отклонения в чернодробните функционални показатели или промяна в чернодробната биопсия или ако такива се развият по време на терапията. Подобни отклонения би следвало да се нормализират в рамките на две седмици, след което лечението може да бъде подновено по преценка на лекаря.

Изследване на серумните чернодробни ензими – временни увеличения на трансаминазите до два или три пъти над горната граница на нормата настъпват при 13—20% от пациентите. Персистиращи отклонения в чернодробните ензими и/или понижаване на серумния албумин могат да бъдат показателни за тежка хепатотоксичност. При ревматологичните показания липсват данни в подкрепа на използването на чернодробна биопсия при проследяване за хепатотоксичност. При пациенти с псориазис необходимостта от чернодробна биопсия преди или по време на лечението е спорна.

Необходими са допълнителни изследвания, за да се установи дали периодичните чернодробни биохимични изследвания или определянето на пропептиден колаген тип III са подходящи за откриване на хепатотоксичност. Тази оценка трябва да направи разлика между пациенти без рискови фактори и пациенти с рискови фактори, напр. предшестваща прекомерна консумация на алкохол, трайно повишение на чернодробните ензими, анамнеза за предшестващо чернодробно заболяване, фамилен анамнеза за наследствено чернодробно заболяване, захарен диабет, затлъстяване и предишна значима експозиция на хепатотоксични лекарствени продукти или химични вещества, както и продължително лечение с метотрексат или кумулативна обща доза от 1,5 g или повече.

В случай на трайно повишение на чернодробните ензими трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на терапията.

Поради потенциално токсичния ефект върху черния дроб не трябва да се приемат допълнителни хепатотоксични лекарствени продукти по време на лечението с метотрексат, освен ако не е *абсолютно наложително*, а консумацията на алкохол трябва да се избягва или да бъде значително намалена (вж. точка 4.5). При пациенти на съпътстващо лечение с други хепатотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид) трябва да се осъществява непосредствено проследяване на чернодробните ензими. Това също трябва да се има предвид при едновременно прилагане на хематотоксични лекарствени продукти.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с инсулинозависим захарен диабет, тъй като по време на лечението с метотрексат в отделни случаи се развива чернодробна цироза без повишение на трансаминазите.

- Бъбречната функция трябва да се наблюдава посредством изследване на бъбречните

функционални показатели и анализ на урина. Ако серумният креатинин е повишен, дозата трябва да се намали. Ако креатининовият клирънс е под 30 ml/min, не трябва да бъде се прилага лечение с метотрексат (вж. точки 4.2 и 4.3).

При стойности на рН на урината по-ниски от 7,0 не трябва да се започва лечение с умерено високи и високи дози метотрексат. Алкализизирането на урината трябва да се тества чрез многократно проследяване на рН (стойност, по-голяма или равна на 6,8) поне през първите 24 часа след започване на прилагането на метотрексат.

- Изследване на дихателната система — пациентите трябва да се проследяват за симптоми на нарушение на белодробната функция и при необходимост — да се изследват белодробните функционални показатели. Свързани с белия дроб симптоми (особено суха, непродуктивна кашлица) или неспецифичен пневмонит, които се появяват по време на лечението с метотрексат, могат да бъдат признак на потенциално опасно увреждане и изискват прекъсване на лечението и внимателно проследяване. Въпреки че клиничната картина е променлива, пациентите с белодробни заболявания, предизвикани от метотрексат, обикновено страдат от треска, кашлица, задух и хипоксемия. Трябва да се направи рентгенова снимка на гръдния кош, за да се изключи инфекция. Може да се развие остра или хронична интерстициална пневмония, често свързана с еозинофилия, като има съобщени смъртни случаи. Пациентите трябва да бъдат информирани относно риска от пневмония и да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар незабавно, ако развият упорита кашлица или диспнея.

Освен това се съобщава за пулмонална алвеоларна хеморагия, когато метотрексат се използва за ревматологични и други, свързани с тях показания. Това събитие може също да е свързано с васкулит и други коморбидности. Трябва да се обмислят своевременни изследвания при съмнение за пулмонална алвеоларна хеморагия за потвърждаване на диагнозата.

Лечението с метотрексат трябва да се прекъсне при пациенти с пулмонални симптоми и незабавно трябва да се направи преглед (включително рентгенова снимка на гръдния кош), за да се изключат инфекция и тумори. Ако има съмнение за белодробно заболяване, предизвикано от метотрексат, трябва да се започне лечение с кортикостероиди, а лечението с метотрексат не трябва да се подновява.

Пулмоналните симптоми изискват бързо диагностициране и прекъсване на терапията с метотрексат. Белодробните заболявания, предизвикани от метотрексат, като пневмония, могат да се развият остро и по всяко време на лечението, невинаги са напълно обратими и са наблюдавани вече при всички дози (включително ниски дози от 7,5 mg (3,75 ml)/седмично).

По време на лечението с метотрексат може да се развият опортюнистични инфекции, включително пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*, която може да доведе до летален изход. Ако при пациента са налични пулмонални симптоми, трябва да се има предвид възможността за пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*.

Специално внимание се изисква при пациенти с нарушена белодробна функция.

Специално внимание трябва да се обърне при наличието на латентни хронични инфекции (напр. херпес зостер, туберкулоза, хепатит В или С) поради възможно активиране.

Бъбречно увреждане и пациенти с риск от бъбречно увреждане

Тъй като метотрексат се елиминира основно чрез бъбреците, трябва да се очакват повишени концентрации при наличие на бъбречно увреждане, което може да доведе до тежки нежелани реакции.

Ако има вероятност за бъбречно увреждане (например пациенти в старческа възраст), трябва да се извършва проследяване на по-кратки интервали от време. Това се отнася по-специално за

случаите, когато се прилагат едновременно лекарствени продукти, които повлияват върху елиминиранието на метотрексат, или които причиняват увреждане на бъбреците (например НСПВС), или които потенциално могат да доведат до нарушение на хемопоезата. При наличие на рискови фактори, като нарушения на бъбречната функция, включително леко бъбречно увреждане, не се препоръчва комбинирано прилагане с НСПВС. Дехидратацията също може да усилва токсичността на метотрексат. (Вж. проследяване на бъбречната функция)

Имунна система

Благодарение на ефекта на метотрексат върху имунната система, той може да наруши повлияването от ваксинации и да повлияе на резултатите от имунологични тестове. Не трябва да се извършва едновременно ваксинация с живи ваксини.

Малигнен лимфом

При пациенти, приемащи ниски дози метотрексат, може да се появят малигнени лимфومي; в такъв случай приложението на метотрексат трябва да се прекъсне. Ако лимфомите не регресират спонтанно е необходимо започване на цитотоксична терапия.

Плеврален излив и асцит

Плевралният излив и асцитът трябва да бъдат дренирани преди започване на лечението с метотрексат (вж. точка 4.2).

Състояния, водещи до дехидратация, като повръщане, диария или стоматит

Състояния, водещи до дехидратация, като повръщане, диария или стоматит могат да повишат токсичността на метотрексат поради повишените нива на активното вещество. В такива случаи приложението на метотрексат трябва да се прекъсне до изчезването на симптомите.

Важно е да се определи всяко увеличение на нивата на активното вещество в рамките на 48 часа от лечението, в противен случай може да се получи необратима токсичност от метотрексат.

Диарията и улцерозният стоматит могат да бъдат признаци на токсични ефекти и изискват прекратяване на лечението, в противен случай може да възникне хеморагичен ентерит и смърт от перфорация на червата. След поява на хематемеза, оцветени в черно изпражнения или кръв в изпражненията, лечението трябва да бъде преустановено.

Добавяне на фолиева киселина

Ако се появи остра токсичност от метотрексат, може да се наложи пациентите да се лекуват с фолиева киселина. При пациенти с ревматоиден артрит или псориазис, добавки, съдържащи фолиева киселина или добавки с фолинова киселина, могат да намалят токсичността на метотрексат, като стомашно-чревни симптоми, стоматит, алоpecia и повишени чернодробни ензими.

Препоръчително е да се проверят нивата на витамин В12, преди да се започне добавяне на фолиева киселина, особено при възрастни над 50 години, тъй като приемът на фолиева киселина може да замаскира недостига на витамин В12.

Продукти, съдържащи витамини

Препарати, съдържащи витамини, или други продукти, съдържащи фолиева киселина, фолинова киселина или техните производни, могат да намалят ефективността на метотрексат (вж. точки 4.2 и 4.5).

Дерматит и слънчево изгаряне

Дерматити, предизвикани от радиация, и слънчеви изгаряния може да се появят отново при терапията с метотрексат (реакция на радиационна памет). Псориазисните лезии могат да се влошат по време на UV-облъчване и едновременно приложение на метотрексат.

Кожна токсичност

Тежки, понякога летални, кожни реакции, включително токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) или синдром на Stevens-Johnson, са съобщавани след единични или многократни дози метотрексат.

Енцефалопатия/левкоенцефалопатия

Тъй като при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с метотрексат, са наблюдавани случаи на енцефалопатия/левкоенцефалопатия, това не може да се изключи и при пациентите с неонкологични показания.

Предупреждения за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа натриев метил парахидроксибензоат (E219) и етил парахидроксибензоат (E214). Той може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от взаимодействие между НСПВС и метотрексат трябва да се има предвид при пациенти на ниски дози метотрексат, най-вече в случай на нарушена бъбречна функция. Ако е необходимо комбинирано лечение, трябва да се проследява кръвната картина и бъбречната функция. Трябва да се внимава, ако НСПВС и метотрексат се прилагат в рамките на 24 часа, тъй като в този случай плазмените нива на метотрексат може да се повишат и в резултат на това да се увеличи токсичността. Проучвания с животни показват, че приложението на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително салицилова киселина, водят до намаляване на тубулната секреция на метотрексат и съответно усилват неговите токсични ефекти. Въпреки това при клиничните изпитвания, в които НСПВС и салицилова киселина се прилагат едновременно при пациенти с ревматоиден артрит, не се наблюдава увеличение на нежеланите реакции. Лечението на ревматоиден артрит с такива лекарствени продукти може да бъде продължено по време на терапия с ниски дози метотрексат, но само под внимателно медицинско наблюдение.

Пациентите, приемащи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти по време на терапията с метотрексат (напр. лефлуномид, азатиоприн, сулфасалазин и ретиноиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за повишена хепатотоксичност. Употребата на алкохол трябва да се избягва по време на лечение с метотрексат (вж. точка 4.4). Редовната употреба на алкохол и приложението на допълнителни хепатотоксични лекарствени продукти увеличават вероятността за хепатотоксични нежелани реакции на метотрексат. Допълнителното приложение на хепатотоксични лекарствени продукти (напр. метамизол) увеличава вероятността от тежки хепатотоксични нежелани реакции на метотрексат.

Трябва да се имат предвид фармакокинетичните взаимодействия между метотрексат, антиконвулсантите (намалени серумни нива на метотрексат) и 5-флуороурацил (удължен полуживот на 5-флуороурацил).

Салицилати, фенилбутазон, дифенилхидантоин (= фенитоин), барбитурати, транквиланти, перорални контрацептиви, тетрациклини, производни на амидопирин, сулфонамиди, тиазидни диуретици, перорални хипогликемични средства, доксорубицин и р-аминобензоена киселина изместват метотрексат от свързване със серумните албумини и по този начин увеличават бионаличността, отток и токсичността (индиректно увеличаване на дозата).

Пробенецид и слабите органични киселини могат също да намалят тубулната секреция на метотрексат и по този начин също да причинят индиректни увеличения на дозата.

Антибиотиците като пеницилин, глюкопептиди, сулфонамиди, ципрофлоксацин и цефалотин могат, в отделни случаи, да намалят бъбречния клирънс на метотрексат и по този начин да се получат повишени концентрации на метотрексат, съпроводени с хематологична и гастроинтестинална токсичност.

Пероралните антибиотици като тетрациклини, хлорамфеникол и неабсорбируеми

широкоспектърни антибиотици могат да намалят интестиналната абсорбция на метотрексат или да повлияят на ентерохепаталната циркулация поради инхибиране на интестиналната флора или потискане на бактериалния метаболизъм.

При (предварително) лечение с лекарствени продукти, при които може да има нежелани реакции от страна на костния мозък (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), трябва да се има предвид възможността за хемопоеични нарушения.

Съпътстващото лечение с на лекарствени продукти, които могат да причинят дефицит на фолиева киселина (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол), може да доведе до повишена токсичност на метотрексат. Следователно е необходимо особено внимание при пациенти със съществуващ дефицит на фолиева киселина.

От друга страна, съпътстващото приложение на лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, или препарати, съдържащи витамини и фолиева киселина или нейни производни, може да повлияе на ефикасността на метотрексат.

Комбинацията от метотрексат и сулфасалазин може да засили ефекта на метотрексат, тъй като сулфасалазин инхибира синтеза на фолиева киселина. Това може да доведе до повишен риск от нежелани реакции, въпреки че в няколко проучвания това се наблюдава само при отделните пациенти.

Циклоспорин може да засили ефикасността и токсичността на метотрексат. Съществува риск от прекомерна имunosупресия с риск от лимфопролиферация, когато се използва комбинацията.

Използването на азотен оксид потенцира ефекта на метотрексат върху метаболизма на фолиевата киселина, което води до повишена токсичност като тежка, непредсказуема миелосупресия, стоматит и невротоксичност при интратекално приложение. Макар този ефект да може да се намали чрез прилагане на калциев фолинат, съпътстващата употреба трябва да се избягва.

Съпътстващото приложение на инхибитори на протонната помпа, като омепразол или пантопразол, може да доведе до взаимодействия. Съпътстващото приложение на метотрексат и омепразол води до забавяне на бъбречното елиминиране на метотрексат. При един случай, при който метотрексат е комбиниран с пантопразол, е съобщено инхибиране на бъбречното елиминиране на метаболита 7-хидроксиметотрексат, с проява на миалгия и треперене.

Прилагането на прокарбазин по време на лечение с метотрексат с високи дози увеличава риска от нарушение на бъбречната функция.

Прекомерната консумация на напитки, съдържащи кофеин или теофилин (кафе, безалкохолни напитки, съдържащи кофеин, черен чай), трябва да се избягва по време на терапия с метотрексат, тъй като ефектът на метотрексат може да бъде намален вследствие на възможното взаимодействие между метотрексат и метилксантини при аденозиновите рецептори.

Комбинираното лечение с метотрексат и лефлуномид може да повиши риска от панцитопения.

Особено в случай на ортопедична операция, когато рискът от инфекция е висок, комбинирано лечение с метотрексат и имуномодулиращи лекарствени продукти трябва да се прилага с повишено внимание.

Колестирамин може да повиши извън бъбречното елиминиране на метотрексат чрез повлияване на ентерохепаталната циркулация.

Възможността за понижен клирънс на метотрексат трябва да се има предвид при комбинация с други цитостатични лекарствени продукти.

Лъчетерапията в периода на използване на метотрексат може да повиши риска от некроза на меките тъкани или на костите.

Метотрексат може да понижи клирънс на теофилин. Поради това серумните нива на теофилин трябва да се проследяват при съпътстваща терапия с метотрексат.

Комбинираното прилагане на меркаптопурин и метотрексат може да увеличи бионаличността на меркаптопурин, вероятно в резултат на инхибирането на метаболизма на меркаптопурин.

Поради възможния ефект върху имунната система метотрексат може да компрометираща ваксинален отговор или да доведе до фалшиви резултати от имунологични тестове (имунологични процедури за оценка на имунната реакция). По време на терапия с метотрексат не трябва да се прави едновременно ваксинация с живи ваксини (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените не трябва да забременяват по време на терапия с метотрексат и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с метотрексат и поне шест месеца след това (вж. точка 4.4). Преди започване на лечение жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за риска от малформации, свързани с метотрексат, и бременност трябва да се изключи със сигурност, като се вземат подходящи мерки, напр. чрез тест за бременност. По време на лечението тестовете за бременност трябва да се повторят, както е клинично необходимо (например при всяко пропускане на контрацепция). Пациентките с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани относно предотвратяване и планиране на бременност.

Контрацепция при мъже

Не е известно дали метотрексат се съдържа в семенната течност. Показано е, че метотрексат е генотоксичен при проучвания при животни, така че рискът от генотоксични ефекти върху клетките в спермата не може напълно да бъде изключен. Ограничените клинични данни не показват повишен риск от малформации или спонтанен аборт след експозиция на бащата на метотрексат в ниска доза (по-малко от 30 mg [15 ml] седмично). При по-високи дози липсват достатъчно данни за оценка на риска от малформации или спонтанен аборт след експозиция на бащата.

При сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки от женски пол, като предпазни мерки се препоръчва да използват надеждна контрацепция по време на лечението на мъжа и поне 6 месеца след спиране на приема на метотрексат. Мъжете не трябва да даряват семенна течност по време на лечението или в продължение на 6 месеца след преустановяване на лечението с метотрексат.

Бременност

Метотрексат е противопоказан по време на бременност при неонкологични показания (вж. точка 4.3). Ако настъпи бременност по време на лечение с метотрексат и до шест месеца след това, трябва да се дадат медицински съвети относно риска от вредни ефекти върху детето, свързани с лечението, и трябва да се правят ултразвукови изследвания, за да се потвърди нормалното развитие на фетуса. При проучвания при животни метотрексат показва репродуктивна токсичност, особено през първия триместър (вж. точка 5.3). Доказано е, че метотрексат има тератогенен ефект при хора; съобщава се, че причинява смърт на плода, спонтанни аборти и/или конгенитални аномалии (напр. краниофациални, кардиоваскуларни и свързани с централната нервна система и крайниците).

Метотрексат е мощен тератоген при хората, като при него има повишен риск от спонтанен аборт, ограничение на вътрематочния растеж и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност.

- Спонтанни аборти са съобщени при 42,5% от бременните жени с експозиция на нискодозова терапия с метотрексат (по-малко от 30 mg [15 ml] седмично), в сравнение със съобщавана честота 22,5% при пациентки, лекувани за същото заболяване с лекарства, различни от метотрексат.

- При жени, които по време на бременност са с експозиция на нискодозова терапия с метотрексат (по-малко от 30 mg [15 ml] седмично), се наблюдават значими вродени дефекти при 6,6% от живородените деца, в сравнение с приблизително при 4% от живородените от пациентки, лекувани за същото заболяване с лекарства, различни от метотрексат.

Наличните данни за експозиция на метотрексат по време на бременност, по-висока от 30 mg [15 ml] седмично са недостатъчни, но се очакват по-високи нива на спонтанни аборти и вродени малформации, особено при дози, често използвани при онкологични показания.

Когато приложението на метотрексат е прекъснато преди зачеване, се съобщава за нормална бременност.

Когато се използва при онкологични показания, метотрексат не трябва да се прилага по време на бременност, особено през първия триместър на бременността. При всеки отделен случай ползата от лечението трябва да се преценява спрямо възможния риск за плода. Ако лекарството се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема метотрексат, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Тъй като метотрексат преминава в кърмата и може да причини токсичност при кърмените деца, лечението е противопоказно по време на кърмене (вж. точка 4.3). В случай че използването на метотрексат е необходимо в периода на кърмене, кърменето трябва да се прекрати преди лечението.

Фертилитет

Метотрексат засяга сперматогенезата и оогенезата и може да намали фертилитета. Съобщава се, че при хора метотрексат причинява олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея. В повечето случаи тези ефекти изглежда че са обратими след преустановяване на лечението. При онкологични показания жени, които желаят да забременеят, трябва да се обърнат към център за генетични консултации, по възможност — преди терапията, а мъжете трябва да потърсят съвет относно възможността за замразяване на сперма преди започване на терапията, тъй като метотрексат е генотоксичен при по-високи дози (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метотрексат повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като по време на лечението могат да се появят симптоми от страна на централната нервна система, като умора, замаяване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Като цяло честотата и тежестта на нежеланите реакции се считат за свързани с дозата.

При антинеопластично лечение миелосупресията и мукозитът са преобладаващите дозолIMITИРАЩИ токсични ефекти на метотрексат. Тежестта на тези реакции зависи от дозата, начина и продължителността на прилагане на метотрексат. Мукозит обикновено се появява около 3 до 7 дни след прилагане на метотрексат, левкопения и тромбоцитопения следват няколко дни по-късно. При пациенти с незасегнати механизми на елиминиране миелосупресията и мукозитът обикновено са обратими в рамките на 14 до 28 дни.

Най-сериозните нежелани реакции от метотрексат включват потискане на костния мозък,

белодробна токсичност, хепатотоксичност, бъбречна токсичност, невротоксичност, тромбоемболични събития, анафилактичен шок и синдром на Stevens-Johnson.

Най-често наблюдаваните (много чести) нежелани реакции на метотрексат включват гастроинтестинални нарушения (напр. стоматит, диспепсия, абдоминална болка, гадене, загуба на апетит) и отклонения в чернодробните функционални показатели (напр. повишени аланин аминотрасфераза (ALAT), аспартат аминотрасфераза (ASAT), билирубин, алкална фосфатаза). Други често появяващи се (чести) нежелани реакции са левкопения, анемия, тромбоцитопения, главоболие, умора, сънливост, пневмония, интерстициален алвеолит/пневмонит, често свързвани с еозинофилия, орални язви, диария, екзантем, еритема и сърбеж.

Появата и степента на тежест на нежеланите реакции зависят от нивото на дозата и честотата на приложение на метотрексат. Въпреки това, понеже тежки нежелани реакции могат да се появят дори при ниски дози, за лекуващия лекар е от съществено значение непосредствено да проследява пациентите (вж. точка 4.4).

Повечето нежелани реакции са обратими, ако се открият рано. Ако се появят такива нежелани лекарствени реакции, дозата трябва да бъде намалена или лечението да се преустанови и да се вземат подходящи мерки за противодействие (вж. точка 4.9). Лечението с метотрексат трябва да се поднови само с особено внимание, след внимателна преценка на необходимостта от лечение и с повишена бдителност за възможна повторна проява на токсичност.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотите в таблицата са определени съгласно конвенцията на MedDRA:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/100$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността им.

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
Инфекции и инфекции		Инфекции	Опортюнист ични инфекции (понякога с фатален изход)	Херпес зостер	Сепсис Инфекции, причинени от цитомегаловир ус.	Нокардиоз а, хистоплаз моза и микоза, причинена от криптокок усна, дисемини ран херпес симплекс
Неоплазми доброкачес твени, злокачестве ни и неопределе			Лимфом ¹			

ни (вкл. кисти и полипи)						
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, тромбоцитопения, анемия	Панцитопения, агранулоцитоза, хематопоестични нарушения	Мегалобластна анемия	Потискане на костния мозък (тежки епизоди), апластична анемия, лимфопролиферативни нарушения ² , еозинофилия, неутропения, лимфаденопатия	Хеморагии
Нарушения на имунната система			Алергични реакции, анафилактичен шок, повишена температура, тръпки		Имуносупресия, алергичен васкулит (симптом на тежка токсичност), хипогамаглобулинемия	
Нарушения на метаболизма и храненето			Захарен диабет			
Психични нарушения			Депресия	Промени в настроението	Безсъние	
Нарушения на нервната система		Главоболие, умора, сънливост	Конвулсии, световъртеж, обърканост	Хемипареза, пареза	Мозъчен оток, остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане), летаргия, преходна лека когнитивна дисфункция, психози, афазия, болка, мускулна слабост или парестезии на крайниците, промени във вкуса (метален вкус), раздразнение, дизартрия,	Енцефалопатия/ левкоенцефалопатия

					необичайни усещания в областта на черепа, шум в ушите	
Нарушения на очите				Тежки зрителни нарушения	Ретинопатия, конюнктивит	
Сърдечни нарушения				Перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада		
Съдови нарушения				Тромбоембол ични реакции (включително артериална и церебрална тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза на крака, ретинална венозна тромбоза, белодробен емболизъм), хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Интерстициален алвеолит/пневмония (може да бъде летална)	Белодробна фиброза	Дихателна парализа, симптоми, подобни на бронхиална астма, като кашлица, задух и отклонения в белодробните функционални показатели, фарингит	Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jiroveci</i> , и други белодробни инфекции, хронична обструктивна белодробна болест, плеврален излив	пулмонална алвеоларна хеморагия ³
Стомашно-чревни нарушения	Загуба на апетит, гадене, повръщане, болка в корема, възпаление и разязвяване на лигавицата	Диария	Язва и кървене от гастроинтестиналния тракт	Панкреатит, ентерит, малабсорбция, мелена, гингивит	Токсичен мегаколон, хематемеза	

	а на устата и гърлото, стоматит, диспепсия					
Хепатобилиарни нарушения	Повишение на чернодробните ензими (ALAT [GPT], ASAT [GOT], алкална фосфатаза) и билирубин		Чернодробна стеатоза, фиброза и цирроза, понижени серумни албумин	Остър хепатит и хепатотоксичност	Остра чернодробна дегенерация, чернодробна недостатъчност, реактивиране на хроничен хепатит,	Хепатит и чернодробна недостатъчност ⁴
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема, екзантем, сърбеж	Тежки токсични прояви: васкулит, херпетиформен кожен обрив, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), увеличение на ревматоидните възли, болезнени ерозии на псориайтична плака, фоточувствителност, повишена пигментация на кожата, косопад, забавено заздравяване на рани, уртикария,	Увеличени пигментни промени на ноктите, онихолиза, акне, петехии, синини, еритема мултиформе, кожни еритематозни обриви, възможно влошаване на псориайтичните лезии при съпътстващо лечение с УВлъчи, възможна реакция на радиационна памет - радиационен дерматит и слънчево изгаряне	Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия, хидраденит	
Нарушения на мускулно-			Остеопороза, артралгия,	Стрессова фрактура		Остеонекроза на

скелетната система и съединителната тъкан			миалгия,			челюстта (вторична към лимфопролиферативните нарушения)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефропатия възпаление и улцерация на пикочния мехур (евентуално с хематурия), дизурия	Бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, азотемия	Протеинурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Възпаление и улцерация на вагината	Олигоспермия, нарушена менструация	Безплодие, загуба на либидо, импотентност, вагинално течение, гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					Повишена температура	

¹ Може да бъде обратим — вж. точка 4.4

² Лимфом/лимфопролиферативни нарушения: има съобщения за отделни случаи на лимфом и други лимфопролиферативни нарушения, които са намалели в редица случаи, след като лечението с метотрексат е преустановено.

³ съобщена, когато метотрексат се използва за ревматологични и свързани с тях показания

⁴ Вж. забележките относно чернодробна биопсия в точка 4.4

Педиатрична популация

Честота, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши се очаква да бъде същата като при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Симптомите след перорално предозиране засягат предимно хематопоеичната и гастроинтестиналната система.

Симптомите включват левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, костномозъчна супресия, мукозит, стоматит, орална улцерация, гадене, повръщане,

гастроинтестинална улцерация и гастроинтестинално кървене.

Съобщавани са случаи на предозиране, понякога с летален изход, поради погрешен ежедневен прием вместо седмичен прием на перорален метотрексат. В тези случаи симптомите, които обичайно са били съобщавани, са хематологични и стомашно-чревни реакции.

Съобщават се смъртни случаи вследствие на сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

Лечение при предозиране

Калциевият фолинат е специфичният антидот за неутрализиране на нежеланите токсични ефекти на метотрексат. При случайно предозиране трябва да се приложи доза калциев фолинат, равна на или по-висока от приетата доза метотрексат, интравенозно или интрамускулно в рамките на 1 час и приложението да продължи, докато серумното ниво на метотрексат спадне под 10^{-7} mol/l.

В случай на масивно предозиране може да се наложи хидратиране на пациента и алкализиране на урината, за да се избегне преципитация на метотрексат и/или неговите метаболити в реналните тубули. Не е доказано, че хемодиализата или перитонеалната диализа подобряват елиминирането на метотрексат. Съобщава се ефективно очистване на метотрексат чрез остра интермитентна хемодиализа с използване на високопоточен диализатор.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антиметаболити, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA01

Механизъм на действие

Метотрексат е антагонист на фолиевата киселина, който, като антиметаболит, принадлежи към класа на цитотоксичните активни вещества. Той действа посредством конкурентно инхибиране на ензима дихидрофолат редуктаза и така инхибира ДНК синтеза.

Все още не е изяснено дали ефикасността на метотрексат при терапията на псориазис, псориаичен артрит и хроничен полиартрит се дължи на противовъзпалителен или имunosупресивен ефект и до каква степен предизвиканото от метотрексат повишаване на извънклетъчната концентрация на аденозин във възпалените зони допринася за тези ефекти.

Силно пролифериращата тъкан, като злокачествени клетки, костен мозък, фетални клетки, кожен епител и лигавици, обикновено е по-чувствителна към този ефект на метотрексат. Клетъчната пролиферация обикновено е по-голяма в злокачествените тумори, отколкото в нормална тъкан, и по тази причина метотрексат може да упражнява продължителен ефект върху злокачествения растеж, без да причинява необратими увреждания на нормалната тъкан.

При псориазис клетъчната пролиферация на епитела е значително повишена в сравнение с нормалната кожа. Тази разлика в скоростта на клетъчната пролиферация е отправната точка за използването на метотрексат при особено тежък, генерализиран, устойчив на лечение псориазис и псориаичен артрит.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение метотрексат се абсорбира от гастроинтестиналния тракт. Когато се прилага с ниски дози ($7,5 \text{ mg/m}^2$ до 80 mg/m^2 телесна повърхност), метотрексат има средна бионаличност приблизително 70%, но са възможни значителни интер- и интраиндивидуални вариации (25—100%). Пиковите плазмени концентрации се постигат в рамките на 1—2 часа.

Данните от рандомизирано проучване при пациенти с ювенилен ревматоиден артрит (на възраст от 2,8 до 15,1 години) показват по-голяма бионаличност при перорално приложение на метотрексат на гладно. При деца с ЮИА площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на метотрексат, коригирана спрямо дозата, се увеличава с възрастта на децата, но е по-малка в сравнение с тази, установена при възрастни. Коригираната спрямо дозата AUC на метаболита 7-хидроксиметотрексат не е зависима от възрастта.

Разпределение

Приблизително 50% от метотрексат се свързва със серумните протеини. След разпределение той се натрупва главно в черния дроб, бъбреците и слезката, под формата на полиглутамати, които може да се задържат до седмици или месеци.

Средният терминален полуживот е 6—7 часа и показва значителни вариации (3—17 часа). Полуживотът може да се удължи до четири пъти над нормалната продължителност при пациенти с „трети компартимент на разпределение“ (плеврален излив, асцит).

Биотрансформация

Приблизително 10% от приложения метотрексат се метаболизира чрез черния дроб. Основният метаболит е 7-хидроксиметотрексат.

Елиминиране

Екскрецията се осъществява предимно в непроменена форма, основно ренално чрез гломерулна филтрация и активна секреция в проксималните бъбречни тубули. Приблизително 5—20% метотрексат и 1—5% 7-хидроксиметотрексат се елиминират чрез жлъчката. Съществува ясно изразена ентерохепатална циркулация.

При пациенти с нарушена бъбречна функция елиминирането значително се забавя. Към момента не е известно нарушено елиминиране при чернодробна недостатъчност.

Метотрексат преминава плацентарната бариера при плъхове и маймуни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

Проучвания за хроничната токсичност при мишки, плъхове и кучета показват токсични ефекти под формата на гастроинтестинални лезии, миелосупресия и хепатотоксичност.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Дългосрочни проучвания при плъхове, мишки и хамстери не дават доказателства за туморогенен потенциал на метотрексат. Метотрексат предизвиква генни и хромозомни мутации както *in vitro*, така и *in vivo*. При хора се подозира мутагенен ефект.

Репродуктивна токсичност

Установени са тератогенни ефекти при четири вида (плъхове, мишки, зайци, котки). При макаци резус не са настъпили малформации, сравними с тези при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макрогол 400
Глицерол
Аромат на портокал
Сукралоза
Етил парахидроксибензоат (E214)

Натриев метил парахидроксибензоат (E219)
Лимонена киселина монохидрат
Тринатриев цитрат
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка
20 месеца

След първото отваряне
3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена (вж. точка 6.6).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло тип III от 75 ml със защитена от отваряне, защитена от деца запушалка (полипропилен със слой от полиетиленова пяна), съдържаща 60 ml перорален разтвор.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, адаптер за бутилка от полиетилен с ниска плътност (LDPE) и бяла полипропиленова спринцовка за перорални форми от 10 ml (градуирана през 1 ml, с малки деления по 0,25 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Безопасна работа

Всеки, който работи с метотрексат, трябва да измива ръцете си преди и след прилагане на дозата. За да се намали рискът от експозиция, родителите и болногледачите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба при работа с метотрексат.

Трябва да се избягва контакт с кожата или лигавиците. Ако метотрексат влезе в контакт с кожата или лигавиците, трябва да се измие незабавно и обилно с вода и сапун.

При разливане, трябва да се избърше веднага.

Жените, които са бременни, планират да забременеят или кърмят, не трябва да боравят с метотрексат.

Родителите, болногледачите и пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват метотрексат далеч от достъпа на деца, за предпочитане в заключен шкаф.

Случайното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се защити целостта на продукта и да се минимизира рискът от случайно разливане.

Изисква се обичайното повишено внимание при работа с цитостатици.

Указания за употреба на спринцовката, предоставена в опаковката

1. Сложете ръкавици за еднократна употреба преди работа.
2. Разклатете бутилката.
3. Отстранете капачката на бутилката и притиснете адаптера плътно към гърлото на бутилката.
4. Поставете върха на спринцовката за перорални форми в отвора на адаптера.
5. Обърнете бутилката с гърлото надолу.
6. БАВНО издърпайте буталото на спринцовката назад, така че лекарството да се изтегли от бутилката в спринцовката, докато НАЙ-ШИРОКАТА част на бялото буталото на спринцовка се изравни с черната маркировка на спринцовката за желаната доза. НЕ измервайте до тесния край на буталото. Ако има въздушни мехурчета в спринцовката, повторете, докато се отстранят мехурчетата.
7. Изправете обратно бутилката и внимателно извадете спринцовката от адаптера, като държите спринцовката за тялото, а не за буталото.
8. Уверете се, че дозата в спринцовката е точна.
9. Преди да дадете лекарството, уверете се, че пациентът е седнал или прав.
10. Внимателно поставете върха на спринцовката в устата на пациента и го насочете към вътрешната страна на бузата.
11. Бавно и внимателно натиснете буталото надолу, за да впръскате леко лекарството от вътрешната страна на бузата. НЕ натискайте надолу буталото твърде силно и не впръсквайте лекарството към задната част на устата или гърлото, тъй като това може да доведе до задавяне. Буталото трябва да се натиска леко докрай, докато щракне на място.
12. Извадете спринцовката от устата на пациента.
13. Помолете пациента да преглътне лекарството и след това да изпие малко вода, като се уверите, че не е останало лекарство в устата.
14. Поставете капачката обратно на бутилката, без да махате адаптера от мястото му. Уверете се, че капачката е плътно затворена.
15. Измийте спринцовката веднага след употреба с току-що приготвена топла сапунена вода и изплакнете добре. Спринцовката трябва да се държи под вода и буталото да се натисне и изтегли няколко пъти, докато всички следи от лекарството бъдат отстранени от вътрешността на спринцовката, включително от върха. Буталото и тялото след това трябва да разделят и да се измият обилно в топлата сапунена вода. След това те трябва да се изплакнат обилно със СТУДЕНА вода, а излишната вода да се изтръска, преди да бъдат избърсани с чиста хартиена кърпичка. Буталото и тялото трябва да се съхраняват в чист сух контейнер, заедно с лекарството, и отново да се сглобяват преди следващата употреба. Всички части на спринцовката трябва да бъдат напълно сухи, преди да я използвате за следващата доза.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Therakind (Europe) Limited
3 Inn's Quay
Dublin 7
D07 PW4F
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1172/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА

УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 март 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (<http://www.ema.europa.eu>)

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди да пусне на пазара Julamvo във всяка от държавите членки, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да постигне съгласие с националния компетентен орган относно съдържанието и формата на обучителните материали, включително медиите за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава Julamvo, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват или да отпускат Julamvo, имат достъп до следния обучителен пакет:

- Кратката характеристика на продукта
- Листовката за пациента
- Ръководство за медицински специалисти

Ръководството за медицински специалисти трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Бележки относно значението на съобщаването на НЛР
- Изявление относно отговорността на предписващия лекар да определи кои пациенти може да са подходящи за домашно лечение или самостоятелно прилагане на Jylamvo. При всяка предписана рецепта, медицинските специалисти трябва да съветват пациента и/или лицето, което се грижи за болния, как да отмерят предписаната доза.
- Подробно описание за количеството на активното вещество от разтвора и дозата, изразена в обем, за да разяснят правилната доза на пероралния разтвор.
- Информация относно лечението с Jylamvo, приложението и дозировката. Лекарите винаги трябва да предписват дозата в mg с техния еквивалент в ml на базата на правилната възраст на пациента.
- Потенциално фатално предозиране поради лекарствени грешки (ЛГ)
- Причини за ЛГ, тежест и изходи
- Напомняне да се консултират пациентите относно неволно ежедневно вместо ежеседмично прилагане, например при незлокачествени показания
- Препоръки пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на предозиране (те засягат предимно хемопоеичната и гастроинтестиналната системи)
- Овладяване на предозирането (включително употребата на калциев фолинат и прекъсване на приема).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jylamvo 2 mg/ml перорален разтвор
метотрексат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от разтвора съдържа 2 mg метотрексат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа E214 и E219.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

Бутилка от 60 ml
Адаптер за бутилка
Спринцовка за перорални форми от 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Приемайте съгласно предписанието на лекаря Ви, като използвате предоставената спринцовка за перорални форми.
Разклатете преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
При артрит и псориазис това лекарство се приема веднъж седмично.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете 3 месеца след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Therakind (Europe) Limited
3 Inn's Quay
Dublin 7
D07 PW4F
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1172/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jylamvo 2 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jylamvo 2 mg/ml перорален разтвор
метотрексат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от разтвора съдържа 2 mg метотрексат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа E214 и E219.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор.

60 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Приемайте съгласно предписанията на лекаря Ви, като използвате предоставената спринцовка за перорални форми.

Разклатете преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

При артрит и псориазис това лекарство се приема веднъж седмично.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете 3 месеца след първото отваряне.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Therakind (Europe) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1172/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Jylamvo 2 mg/ml перорален разтвор метотрексат (methotrexate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Jylamvo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jylamvo
3. Как да приемате Jylamvo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Jylamvo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Jylamvo и за какво се използва

Jylamvo е лекарство, което:

- потиска растежа на определени клетки в тялото, които се размножават бързо (противораково лекарство);
- намалява нежеланите реакции от собствените защитни механизми на организма (имуносупресивно средство);
- има противовъзпалителен ефект.

Jylamvo се използва при пациенти със

- следните ревматични и кожни заболявания:
 - активен ревматоиден артрит (РА) при възрастни;
 - полиартритни форми (когато са засегнати пет или повече стави) на активен тежък ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) при юноши и деца на възраст 3 и повече години, когато повлияването от нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) е незадоволително;
 - тежка форма на неподатлив на лечение инвалидизиращ псориазис, който не се повлиява задоволително от други форми на лечение, например фототерапия, лечение с псорален и ултравиолетови А лъчи (ПУВА) и ретиноиди, както и при тежък псориазис, който засяга и ставите (псориатичен артрит) при възрастни пациенти;
- остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при възрастни, юноши и деца на възраст 3 и повече години.

Ако не се чувствате по-добре или състоянието Ви се влоши, трябва да потърсите лекарска помощ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jylamvo

Не приемайте Jylamvo

- ако сте алергични към метотрексат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате тежко бъбречно увреждане (или Вашият лекар го определя като тежко);
- ако имате чернодробно увреждане;
- ако имате нарушения на кръвта, като костномозъчна хипоплазия, левкопения, тромбоцитопения или тежка анемия;
- ако консумирате големи количества алкохол;
- ако имате отслабена имунна система;
- ако страдате от сериозна инфекция, например туберкулоза или HIV;
- ако имате язва на стомаха или червата;
- ако имате възпаление на лигавицата на устата или язви в устата;
- ако сте бременна или кърмите (вижте точка „Бременност, кърмене и фертилитет“);
- ако наскоро сте ваксинирани с жива ваксина или Ви предстои такава.

Предупреждения и предпазни мерки

Важно предупреждение относно дозата на Julamvo (метотрексат):

Този перорален разтвор съдържа 2 mg метотрексат в 1 ml разтвор, а разграфяването на спринцовката за перорални форми е в ml, а не в mg.

приемайте Julamvo **веднъж седмично** за лечение на ревматоидни или кожни заболявания (РА, ЮИА и псориазис или псориазисен артрит).

Приемането на твърде много Julamvo (метотрексат) може да има фатални последици.

Прочетете точка 3 на тази листовка много внимателно.

Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Julamvo:

- ако имате захарен диабет и се лекувате с инсулин;
- ако имате неактивни, хронични инфекции (например туберкулоза, хепатит В или С, опасващ лишей [херпес зостер]), тъй като те могат да се обострят;
- ако някога сте имали някакво чернодробно или бъбречно заболяване;
- ако имате проблеми с дишането;
- ако имате сериозно наднормено тегло;
- ако имате болестно натрупване на течност в корема (асцит) или около белите дробове (плеврален излив);
- ако сте обезводнени (дехидратирани) или страдате от заболявания, които водят до дехидратация (повръщане, диария, запек, възпаление на лигавицата на устата).

Ако сте имали кожни проблеми след лъчетерапия (радиационен дерматит) или слънчево изгаряне, тези състояния може да се възобновят след лечение с метотрексат (реакция на радиационна памет).

Могат да се появят увеличени лимфни възли (лимфом) при пациенти, приемащи ниски дози метотрексат, и в такъв случай терапията трябва да се прекрати.

При употреба на метотрексат при пациенти с основно ревматологично заболяване, се съобщава за остър кръвоизлив от белите дробове. Ако имате такива симптоми като плюене или изкашляне на кръв, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Диарията може да бъде възможна нежелана реакция на Julamvo и изисква прекъсване на лечението. Ако страдате от диария, обърнете се към Вашия лекар.

Има съобщения за някои мозъчни нарушения (енцефалопатия/левкоенцефалопатия) при пациенти с рак, приемащи метотрексат. Такива нежелани реакции не могат да бъдат изключени, когато метотрексат се използва за лечение на други заболявания.

Псориазичните промени по кожата могат да се влошат по време на лечението с метотрексат, ако сте изложени на УВ светлина.

Метотрексат временно засяга продукцията на сперматозоиди и яйцеклетки. Метотрексат може да причини спонтанен аборт и тежки вродени дефекти. Вие и Вашият партньор трябва да избягвате да имате бебе, по времето когато използвате метотрексат, както и поне 6 месеца след като лечението Ви с метотрексат е приключило. Вижте също точка „Бременност, кърмене и фертилитет“.

Препоръчителни проследяващи прегледи и предпазни мерки

Тежки нежелани реакции могат да се наблюдават дори и когато метотрексат се използва при ниски дози. Вашият лекар трябва да извършва проучвания и лабораторни тестове, за да открие тези ефекти възможно най-рано.

Преди започване на лечението

Преди лечението да започне, Вашият лекар трябва да назначи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционират Вашите бъбреци и черен дроб. Може да Ви бъде направена и рентгенова снимка на гръдния кош. Може също да бъдат направени допълнителни изследвания по време на лечението и след него. Не пропускайте назначените кръвни изследвания.

Ако резултатите от някои от изследванията покажат отклонения, лечението ще бъде възобновено само когато всички показатели се върнат в нормални граници.

Деца, юноши и хора в старческа възраст

Деца, юноши и пациенти в напреднала възраст, лекувани с метотрексат, трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно, за да се открият бързо важни нежелани реакции.

Това лекарство не се препоръчва при деца на възраст под 3 години, тъй като няма достатъчно опит в тази възрастова група

Други лекарства и Jylamvo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпуснати без рецепта, както и билкови лекарствени продукти и продукти от традиционната медицина.

Не забравяйте да информирате Вашия лекар за лечението с Jylamvo, ако Ви бъде предписано друго лекарство по време на лечението.

Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате следните лекарства:

- други лекарства за ревматоиден артрит или псориазис, като лефлуномид, азатиоприн (използван също за предотвратяване на отхвърляне след трансплантация на орган), сулфасалазин (използван също за улцерозен колит);
- циклоспорин (за потискане на имунната система);
- нестероидни противовъзпалителни средства или салицилати (лекарства против болка и/или възпаление, като ацетилсалицилова киселина, диклофенак и ибупрофен или пиразол);
- живи ваксини;
- диуретици, които намаляват задържането на течности;
- лекарства за намаляване на нивата на кръвната захар, например метформин;
- ретиноиди (използвани при лечението на псориазис и други кожни заболявания);
- антиконвулсивни лекарства (за предотвратяване на гърчове);
- барбитурати (приспивателни);
- успокоителни;
- перорални контрацептиви;
- пробенецид (използван за лечение на подагра);

- антибиотици;
- пириметамин (който се използва за профилактика и лечение на малария);
- препарати, съдържащи витамини и фолиева киселина;
- инхибитори на протонната помпа (за лечение на стомашни киселини, язви и други оплаквания от страна на стомаха);
- теофилин (използван за лечение на дихателни проблеми);
- меркаптопурин (за лечение на определени видове левкемия);
- противоракови средства (например доксорубицин и прокарбазин по време на високодозна терапия с метотрексат).

Jylamvo с храна, напитки и алкохол

Това лекарство може да се приема със или без храна. След като приемете дозата си, изпийте малко вода и преглътнете, за да сте сигурни, че сте приели цялата доза и не е останал метотрексат в устата ви. По време на лечението с Jylamvo не трябва да консумирате алкохол и трябва да избягвате прекалената консумация на кафе, кофеинови напитки и черен чай на листа. Погрижете се да приемате обилни количества течности по време на лечението с Jylamvo, тъй като дехидратацията (намаляване на водата в организма) може да увеличи нежеланите реакции на метотрексат.

Бременност

Не използвайте Jylamvo по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви го е предписал като онкологично лечение. Метотрексат може да причини вродени дефекти, да увреди плода или да причини спонтанен аборт. Той се свързва с малформации на черепа, лицето, сърцето и кръвоносните съдове, мозъка и крайниците. Затова е много важно метотрексат да не се дава на бременни пациентки или такива, които планират забременяване, освен ако не се използва за онкологично лечение.

При неонкологични показания при жени в детородна възраст трябва да се изключи всяка възможност за бременност с помощта на подходящи мерки, например тест за бременност преди началото на лечението.

Не използвайте Jylamvo, ако планирате да забременеете. Трябва да избягвате забременяване, докато приемате метотрексат и най-малко 6 месеца след приключване на лечението. Ето защо трябва да се уверите, че използвате ефективна контрацепция през целия този период (вижте също точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Ако забременеете по време на лечението или имате съмнения, че сте бременна, се консултирайте с Вашия лекар възможно най-скоро. Ако забременеете по време на лечението, трябва да Ви бъдат дадени съвети относно риска от вредни ефекти върху детето по време на лечението.

Ако желаете да забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар, който може да Ви насочи към специализирана консултация преди планираното начало на лечението.

Кърмене


Не кърмете по време на лечението, защото метотрексат преминава в кърмата. Ако Вашият лекар счита лечението с метотрексат за абсолютно необходимо през периода на кърмене, Вие трябва да спрете кърменето.

Фертилитет при мъжете

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или спонтанен аборт, ако бащата приема метотрексат в доза по-малко от 30 mg (15 ml) седмично. Все пак рискът не може да бъде напълно изключен и няма информация по отношение на по-високи дози на метотрексат. Метотрексат може да бъде генотоксичен. Това означава, че лекарството може да причини генни мутации. Метотрексат може да окаже влияние върху производството на сперматозоиди, което е свързано с възможност за вродени дефекти.

Трябва да избягвате създаването на деца и даряването на сперма, докато се лекувате с метотрексат и най-малко шест месеца след приключване на лечението. Понеже лечението с метотрексат с по-високи дози, често използвани при лечение на рак, може да доведе до безплодие и генетични мутации, препоръчително е пациентите, лекувани с дози на метотрексат над 30 mg (15 ml) седмично, да обмислят замразяване на сперма преди започване на лечението (вижте също и точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

 **Внимание:** Това лекарство може да повлияе на способността ви да реагирате и да шофирате.

По време на лечението с Julamvo могат да се появят нежелани реакции, засягащи централната нервна система, например умора или виене на свят. В някои случаи може да бъде нарушена способността за шофиране или използване на машини. Ако се чувствате изморени или замаяни, не трябва да шофирате или да използвате машини.

Julamvo съдържа етилпарахидроксибензоат и натриев метилпарахидроксибензоат
Етилпарахидроксибензоат (E214) и натриевият метилпарахидроксибензоат (E219) могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

3. Как да приемате Julamvo

Julamvo трябва да се предписва само от лекари, които са запознати със свойствата и механизма на действие на лекарството.

Винаги използвайте това лекарство точно по начина, който Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Неправилното приемане на Julamvo може да доведе до тежки нежелани реакции, дори смърт.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар. Лечението на ревматоиден артрит, тежък ювенилен идиопатичен артрит, тежък псориазис и тежък псориаатичен артрит с Julamvo е дългосрочно лечение.

Препоръчителна доза

Вашият лекар ще реши каква доза от Julamvo трябва да приемате в зависимост от заболяването, за което Ви лекува, неговата тежест и Вашето общо здравословно състояние. Придържайте се стриктно към дозата и спазвайте точно указанията на лекаря си за това кога да приемате лекарството.

Доза при ревматоидни и кожни заболявания (РА, ЮИА, псориазис или псориаатичен артрит)

Приемайте Julamvo **само веднъж седмично**. Решете с Вашия лекар кой е най-подходящият ден от седмицата, в който да вземете лекарството.

Доза при ревматоиден артрит при възрастни:

Обичайната начална доза е 7,5 mg (3,75 ml), веднъж седмично.

Доза при псориазис и псориаатичен артрит:

Обичайната начална доза е 7,5 mg (3,75 ml), веднъж седмично.

Лекарят може да повиши дозата, ако използваната доза не е ефективна, но се понася добре. Вашият лекар може да коригира дозата така, че да е подходяща за Вас според начина, по който сте се повлияли от лечението, и според нежеланите реакции.

Доза при остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)

Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да приемате за вашето състояние и кога трябва да вземете дозата. Придържайте се стриктно към тази доза.

Употреба при деца и юноши

Лекарят ще изчисли необходимата доза според телесната повърхност (m^2) на детето и дозата се изразява в mg/m^2 .

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст трябва да бъде избрана относително ниска доза заради намалената чернодробна и бъбречна функция и по-ниските резерви на фолат.

Как да приемате лекарството

Вашата опаковка с Jylamvo съдържа бутилка с лекарството с капачка, адаптер за бутилка и бяла спринцовка за перорални форми. Винаги използвайте спринцовката, за да вземете лекарството.

Ако сте родител или болногледач, прилагащ лекарството, мийте ръцете си преди и след прилагане на дозата. Ако се разлее, избърсвайте веднага. За защита при работа с Jylamvo трябва да носите ръкавици за еднократна употреба.

Жените, които са бременни, планират да забременеят или кърмят, не трябва да боравят с метотрексат.

Ако Jylamvo влезе в контакт с кожата, очите или носа, засегнатата зона трябва да се измие с вода и сапун.

Jylamvo е за перорално приложение и се предоставя готов за употреба.

Обърнете внимание, че този перорален разтвор съдържа 2 mg метотрексат в 1 ml разтвор, а разграфяването на спринцовката за перорални форми е в ml, а не в mg.

Метотрексат може да се приема със или без храна. След като приемете дозата си, изпийте малко вода и преглътнете, за да сте сигурни, че сте приели цялата доза и не е останал метотрексат в устата ви.

При използване на лекарството следвайте указанията по-долу:

1. Сложете ръкавици за еднократна употреба преди работа.
2. Разклатете бутилката.
3. Отстранете капачката на бутилката и притиснете адаптера плътно към гърлото на бутилката.
4. Поставете върха на спринцовката за перорални форми в отвора на адаптера.
5. Обърнете бутилката с гърлото надолу.
6. **БАВНО** издърпайте буталото на спринцовката назад, така че лекарството да се изтегли от бутилката в спринцовката, докато **НАЙ-ШИРОКАТА** част на бялото буталото на **спринцовка** се изравни с черната маркировка на спринцовката за желаната доза. **НЕ измервайте до тесния край на буталото.** Ако има въздушни мехурчета в спринцовката, повторете, докато се отстранят мехурчетата.
7. Изправете обратно бутилката и внимателно извадете спринцовката от адаптера, като държите спринцовката за тялото, а не за буталото.
8. Уверете се, че дозата в спринцовката е точна.
9. Преди да дадете лекарството, уверете се, че пациентът е седнал или прав.
10. Внимателно поставете върха на спринцовката в устата на пациента и го насочете към вътрешната страна на бузата.
11. Бавно и внимателно натиснете буталото надолу, за да впръскате леко лекарството от вътрешната страна на бузата. **НЕ** натискайте надолу буталото твърде силно и не

- впръсквайте лекарството към задната част на устата или гърлото, тъй като това може да доведе до задавяне. Буталото трябва да се натиска леко докрай, докато щракне на място.
12. Извадете спринцовката от устата на пациента.
 13. Помолете пациента да преглътне лекарството и след това да изпие малко вода, като се уверите, че не е останало лекарство в устата.
 14. Поставете капачката обратно на бутилката, без да махате адаптера от мястото му. Уверете се, че капачката е плътно затворена.
 15. Измийте спринцовката веднага след употреба с току-що приготвена топла сапунена вода и изплакнете добре. Спринцовката трябва да се държи под вода и буталото да се натисне и изтегли няколко пъти, докато всички следи от лекарството бъдат отстранени от вътрешността на спринцовката, включително от върха. Буталото и тялото след това трябва да разделят и да се измият обилно в топлата сапунена вода. След това те трябва да се изплакнат обилно със СТУДЕНА вода, а излишната вода да се изтръска, преди да бъдат избърсани с чиста хартиена кърпичка. Буталото и тялото трябва да се съхраняват в чист сух контейнер, заедно с лекарството, и отново да се сглобяват преди следващата употреба. Всички части на спринцовката трябва да бъдат напълно сухи, преди да я използвате за следващата доза.

Спазвайте горните указания за всяка доза, както е указано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Jylamvo

Следвайте препоръките за дозиране на Вашия лекар. Никога не променяйте дозата без препоръка от Вашия лекар.

Ако имате съмнения, че Вие (или някой друг) сте приели прекалено много Jylamvo, съобщете веднага на Вашия лекар или се свържете с най-близкото болнично заведение. Лекарят ще прецени дали се налага лечение.

Предозирането с метотрексат може да доведе до сериозни реакции. Симптомите на предозиране могат да включват кървене, необичайна слабост, язви в устата, гадене, повръщане, черни или кървави изпражнения, изкашляне на кръв или повръщане, което наподобява на утайка от кафе, и намалено количество на урината. Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Носете опаковката на лекарството, както и тази листовка със себе си, ако посетите лекар или болница.

Антидотът в случай на предозиране е калциев фолинат.

Ако сте пропуснали да приемете Jylamvo

Никога не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а продължете със следващата доза, съгласно предписанието. Потърсете съвет от Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Jylamvo

Не трябва да прекъсвате или спирате лечението с Jylamvo, преди да сте се консултирали с Вашия лекар. Ако имате подозрения, че имате тежка нежелана реакция, говорете незабавно с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщете на Вашия лекар веднага, ако получите внезапни хрипове, затруднения в дишането, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено ако засяга цялото Ви

тяло).

Ако развиете някоя от следните нежелани реакции, се свържете с Вашия лекар незабавно:

- дихателни проблеми (симптомите могат да включват общо неразположение, суха, дразнеща кашлица, задух, затруднено дишане, гръдна болка или треска);
 - плюене или изкашляне на кръв*
 - силно белене или образуване на мехури по кожата;
 - необичайно кървене (включително повръщане на кръв), поява на синини или кръвотечение от носа;
 - гадене, повръщане, дискомфорт в коремната област или тежка диария;
 - язви в устата;
 - черни или катранени изпражнения;
 - кръв в урината или изпражненията;
 - малки червени петна по кожата;
 - треска, възпалено гърло, грипоподобни симптоми;
 - пожълтяване на кожата (жълтеница) или потъмняване на урината;
 - болезнено или затруднено уриниране;
 - жажда и/или често уриниране;
 - припадъци (гърчове);
 - загуба на съзнание;
 - замъглено или намалено зрение;
 - тежка умора.
- *съобщено за метотрексат, когато се използва при пациенти с основно ревматологично заболяване

Има съобщения и за следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- загуба на апетит, повдигане (гадене), повръщане, болка в корема, лошо храносмилане, възпаление и язви на устата и гърлото;
- кръвни изследвания, показващи повишени чернодробни ензими.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции;
- намалено образуване на кръвни клетки със спад в броя на белите и/или червените кръвни клетки, и/или тромбоцитите (левкопения, анемия, тромбоцитопения);
- главоболие, умора, замаяност;
- възпаление на белите дробове (пневмония) със суха кашлица, задух и висока температура;
- диария;
- кожен обрив, зачервяване на кожата и сърбеж.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- лимфом (бучка в шията, слабините или под мишниците със свързана болка в гърба, загуба на тегло или нощни изпотявания);
- тежки алергични реакции;
- диабет;
- депресия;
- замаяност, обърканост, гърчове;
- увреждане на белите дробове;
- язви и кървене в стомашно-чревния тракт;
- чернодробни заболявания, намалено съдържание на белтъци в кръвта;
- уртикария, кожна реакция при силна светлина, кафяво обезцветяване на кожата, косопад, увеличен брой ревматоидни възли, херпес зостер, болезнен псориазис, бавно заздравяване на рани;

- ставни или мускулни болки, остеопороза (намаляване на здравината на костите);
- бъбречно заболяване, възпаление или язви на пикочния мехур (евентуално с кръв в урината), болезнено уриниране;
- възпаление и язви на влагалището.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- нарушение на кръвта, характеризиращо се появата на много големи червени кръвни клетки (мегалобластна анемия);
- промени в настроението;
- слабост в движенията, ограничена само до лявата или дясната страна на тялото;
- тежки зрителни нарушения;
- възпаление на сърдечния сак, натрупване на течност в сърдечния сак;
- ниско кръвно налягане, кръвни съсиреци;
- тонзилит, спиране на дишането, астма;
- възпаление на панкреаса, възпаление на храносмилателния тракт, кървави изпражнения, възпаление на венците, лошо храносмилане;
- остър хепатит (възпаление на черния дроб);
- обезцветяване на ноктите, акне, червени или лилави петна, поради кървене от кръвоносни съдове;
- влошаване на псориазис по време на лечение с УВ лъчи;
- кожни лезии, наподобяващи слънчеви изгаряния или дерматит след лъчетерапия;
- костни фрактури;
- бъбречна недостатъчност, намаляване или липса на производство на урина, завишени нива на електролити в кръвта;
- нарушено образуване на сперматозоиди, нарушения в менструалния цикъл.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- вирусни, гъбични или бактериални системни инфекции;
- сериозно нарушение на костния мозък (анемия), подуване на лимфните възли;
- лимфопролиферативни нарушения (прекомерно увеличение на белите кръвни клетки);
- безсъние;
- болка, мускулна слабост, променен вкус (метален вкус), възпалението на мозъчната обвивка, което води до парализа или повръщане, мравучкане (усещане за боцкане) по ръцете и краката;
- нарушено движение на говорните мускули, затруднен говор, езиково нарушение, сънливост или умора, чувство за обърканост, необичайни усещания в главата, мозъчен оток, шум в ушите;
- зачервени очи, увреждане на ретината на окото
- натрупване на течност в белите дробове, белодробни инфекции;
- повръщане на кръв, тежки усложнения в храносмилателния тракт;
- чернодробна недостатъчност;
- инфекции на ноктите, отлепване на нокът от нокътното ложе, циреи, разширяване на малките кръвоносни съдове, увреждане на кръвоносните съдове на кожата, алергично възпаление на кръвоносните съдове;
- белтък в урината;
- загуба на либидо, проблеми с ерекцията, вагинално течение, безплодие, уголемяване на гърдите при мъжете (гинекомастия);
- треска.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- болестна промяна на бялото вещество на мозъка (левкоенцефалопатия);
- хеморагии;
- кръвоизлив от белите дробове*;
- увреждане на костите на челюстта (вследствие на прекомерното увеличение на белите кръвни клетки).

*съобщен за метотрексат, когато се използва при пациенти с основно ревматологично заболяване.

Метотрексат може да причини намаляване на броя на белите кръвни клетки и така да отслаби Вашата имунна защита.

Ако забележите симптоми на инфекция, като треска и сериозно влошаване на Вашето общо състояние или треска с локални признаци на инфекция, като възпалено гърло/възпаление на гърлото или устата, както и проблеми с уринирането, трябва да посетите своя лекар незабавно. Ще Ви бъде направено кръвно изследване за възможно намаляване на броя на белите кръвни клетки (агранулоцитоза). Важно е да информирате Вашия лекар за всички лекарства, които приемате.

Метотрексат може да причини сериозни (понякога животозастрашаващи) нежелани реакции. Вашият лекар ще назначи изследвания за промени в кръвта (например ниско ниво на белите кръвни клетки, ниско ниво на тромбоцити, лимфоми) и промени в бъбреците и черния дроб.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Jylamvo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се запази качеството на лекарството и да се намали рискът от случайно разливане.

След първото отваряне изхвърлете всяко неизползвано количество след 3 месеца.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични продукти — попитайте Вашия фармацевт.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Jylamvo

Активното вещество е метотрексат. Един ml от разтвора съдържа 2 mg метотрексат.

Другите съставки са: макрогол 400, глицерол, аромат на портокал, сукралоза, етилпарахидроксибензоат (E214), натриев метилпарахидроксибензоат (E219), лимонена киселина, тринатриев цитрат, пречистена вода. Вижте точка 2 „Jylamvo съдържа етилпарахидроксибензоат и натриев метилпарахидроксибензоат“.

Как изглежда Jylamvo и какво съдържа опаковката

Julamvo е бистър жълт разтвор. Предоставя се в бутилка от кафяво стъкло, съдържаща 60 ml от разтвора, затворена със защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа една бутилка, адаптер за бутилка и бяла спринцовка за перорални форми.

Притежател на разрешението за употреба

Therakind (Europe) Limited
3 Inn's Quay
Dublin 7
D07 PW4F
Ирландия

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.