

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jylamvo, oral opløsning, 2 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml opløsning indeholder 2 mg methotrexat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml opløsning indeholder 2 mg methylhydroxybenzoat (som natriumsalt) og 0,2 mg ethylhydroxybenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Jylamvo er indiceret ved følgende indikationer:

Ved reumatologiske og dermatologiske sygdomme

- Aktiv reumatoid arthritis hos voksne.
- Polyartritiske former af svær juvenil idiopatisk arthritis (JIA) hos unge og børn på 3 år og derover ved utilstrækkelig respons på non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).
- Svær, behandlingsrefraktær invaliderende psoriasis, som ikke responderer tilstrækkeligt på andre behandlingsformer, såsom fototerapi, psoralen plus UV-A-bestråling (PUVA) og retinoider, samt svær psoriasisarthritis hos voksne.

I onkologien

- Vedligeholdelsesbehandling af akut lymfoblastær leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn på 3 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Methotrexat bør kun ordineres af læger med erfaring i dets forskellige egenskaber og virkningsmekanisme.

Dosering

Reumatologiske og dermatologiske sygdomme

Vigtig advarsel om doseringen af Jylamvo (methotrexat)

Til behandling af reumatiske og dermatologiske sygdomme må Jylamvo (methotrexat) kun tages **én gang om ugen**. Doseringsfejl ved anvendelse af Jylamvo (methotrexat) kan medføre alvorlige, herunder dødelige bivirkninger. Læs dette punkt i produktresuméet meget omhyggeligt.

Den ordinerende læge skal angive administrationsdagen på recepten.

Dosis og behandlingsvarighed fastlægges individuelt på grundlag af patientens kliniske tilstand og tolerance over for methotrexat. Behandling af aktiv reumatoid arthritis, svær JIA, svær psoriasis og svær psoriasisarthritis er langvarig.

En ugentlig dosis på 25 mg (12,5 ml) bør ikke overskrides. Doser over 20 mg (10 ml) om ugen kan være forbundet med betydeligt øget toksicitet, navnlig knoglemarvsdepression.

Samtidigt tilskud af folsyre 5 mg to gange ugentligt er indiceret (dog ikke på administrationsdagen).

Dosis ved reumatoid arthritis hos voksne

Den anbefalede initialdosis er 7,5 mg (3,75 ml) methotrexat én gang om ugen.

Alt efter sygdommens aktivitet hos den enkelte patient og patientens tolerance kan dosis gradvis øges med 2,5 mg (1,25 ml) om ugen.

Respons på behandlingen kan forventes efter ca. 4-8 uger.

Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, bør dosis gradvis nedsættes til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

Symptomerne kan vende tilbage efter seponering af behandlingen.

Dosering til børn og unge med polyartritiske former af juvenil idiopatisk arthritis

Patienter med JIA bør altid henvises til en reumatologisk afdeling, der er specialiseret i behandling af børn/unge.

Den anbefalede dosis er 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² legemsoverflade/uge. I behandlingsrefraktære tilfælde kan den ugentlige dosis øges til 20 mg (10 ml)/m² legemsoverflade/uge. Hvis dosis øges, er hyppigere overvågning indiceret.

Dosering til voksne med svære former af psoriasis og voksne med psoriasisarthritis

Det anbefales at administrere en testdosis på 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) én uge før initiering af behandlingen for at opdage tidligt optrædende bivirkninger.

Hvis relevante laboratorieprøver er normale en uge senere, kan behandling initieres. Den anbefalede initialdosis er 7,5 mg (3,75 ml) methotrexat én gang om ugen. Dosis bør øges gradvis, men bør normalt ikke overstige 25 mg methotrexat om ugen. Den sædvanlige dosis er 10-25 mg (5-12,5 ml) én gang om ugen. Doser på over 20 mg (10 ml) om ugen kan være forbundet med betydeligt øget toksicitet, navnlig knoglemarvsdepression.

Respons på behandlingen kan sædvanligvis forventes efter ca. 4-8 uger. Når det ønskede behandlingsresultat er opnået, bør dosis gradvis nedsættes til den lavest mulige effektive vedligeholdelsesdosis.

På den planlagte administrationsdag kan den ugentlige dosis enten tages som en enkeltdosis eller fordelt på 2 til 3 doser. I begge tilfælde tages dosis kun én gang om ugen.

Onkologi

Dosering ved akut lymfoblastær leukæmi

Methotrexat i lav dosering anvendes til vedligeholdelsesbehandling af ALL hos børn på 3 år og derover og hos unge og voksne i kombination med andre cytotatiske lægemidler som led i komplekse

protokoller. Gældende behandlingsprotokoller bør følges.

Almindeligt anerkendte enkelt doser ligger i området 20-40 mg (10-20 ml)/m² legemsoverflade.

Hvis methotrexat anvendes i kombination med et kemoterapi-regime, skal der ved fastlæggelse af dosis tages hensyn til eventuelt overlappende toksicitet af de andre lægemidler.

Højere doser bør gives parenteralt.

Pædiatrisk population

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af methotrexat hos pædiatriske patienter. Behandlingen bør følge de aktuelle publicerede behandlingsprotokoller for børn (se pkt. 4.4).

Dosis baseres sædvanligvis på patientens legemsoverfladeareal, og vedligeholdelsesbehandlingen er langvarig.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af methotrexat hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Dosis bør justeres på følgende måde hos patienter med reumatoid arthritis, juvenil arthritis, psoriasis og psoriasisarthritis. For den onkologiske indikation bør man desuden følge anbefalingerne i publicerede protokoller.

Kreatininclearance (ml/min)	% af dosis, som skal administreres
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo må ikke administreres.

Nedsat leverfunktion

Hvis methotrexat overhovedet anvendes ved signifikant nuværende eller tidligere leversygdom, skal det ske med yderste forsigtighed, især ved alkoholforårsaget leversygdom. Methotrexat er kontraindiceret ved bilirubin >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Anvendelse hos børn under 3 år frarådes, da der ikke foreligger tilstrækkelige data om virkning og sikkerhed hos denne patientgruppe.

Ældre

Dosisreduktion bør overvejes hos ældre (65 år og derover) på grund af nedsat lever- og nyrefunktion samt lave folsyrereserver, som optræder med stigende alder. Derudover anbefales tæt overvågning for eventuelle tidlige symptomer på toksicitet (se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 5.2).

Patienter med patologisk væskeansamling (pleuraeffusion, ascites)

Da methotrexats halveringstid kan være fire gange forlænget hos patienter med patologisk væskeansamling, kan dosisreduktion og undertiden seponering af methotrexat være nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2). Det skal fastlægges i hvert enkelt tilfælde, hvor meget dosis skal reduceres.

Administration

Jylamvo er udelukkende til oral brug.

Lægemidlet kan indtages sammen med eller uden føde.

Opløsningen leveres klar til brug og skal synkes med noget vand for at fjerne rester af methotrexat fra mundhulen.

Der medfølger en 10 ml oral doseringsprøjte til nøjagtig afmåling af den ordinerede dosis (se indlægssedlen).

Hvis oral administration ikke er effektiv, er der indikation for at skifte til parenteral administration. Dette kan gøres med methotrexat til intramuskulær eller subkutan administration og anbefales til patienter, som ikke absorberer den orale form af methotrexat tilstrækkeligt, eller som ikke tolererer oral administration.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Nedsat leverfunktion (bilirubin >5 mg/dl [85,5 µmol/l], se pkt. 4.2)
- Alkoholmisbrug
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min, se pkt. 4.2)
- Præeksisterende blodsygdom såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anæmi
- Immundefekt
- Svære, akutte eller kroniske infektioner, såsom tuberkulose og HIV
- Stomatitis, sår i mundhulen og kendte aktive gastrointestinale ulcera
- Amning (se pkt. 4.6)
- Samtidig vaccination med levende vacciner

For ikke-onkologiske indikationer endvidere

- Graviditet (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den orale opløsning indeholder 2 mg methotrexat pr. ml opløsning; doseringsprøjten er skaleret i ml, ikke i mg; der skal drages omsorg for at ordinere det korrekte doseringsvolumen. Patienter med reumatologiske eller dermatologiske sygdomme skal informeres grundigt om, at behandlingen kun skal tages én gang om ugen og ikke dagligt. Ukorrekt anvendelse af methotrexat kan medføre svære og endog dødelige bivirkninger. Der skal gives klare anvisninger til sundhedspersonale og patienter.

Den ordinerende læge skal angive administrationsdagen på recepten.

Den ordinerende læge skal sikre sig, at patienter forstår, at Jylamvo (methotrexat) kun skal tages én gang om ugen.

Patienterne skal instrueres i vigtigheden af at overholde doseringen én gang om ugen.

Under behandlingen skal patienterne monitoreres på passende vis, så tegn på mulige toksiske virkninger og bivirkninger opdages og vurderes så hurtigt som muligt.

Methotrexat bør derfor kun administreres under supervision af læger med kendskab til og erfaring i behandling med antimetabolitter.

Særlig tæt overvågning er indiceret efter forudgående stråleterapi (navnlig af pelvis), nedsat funktion af det hæmatopoietiske system (f.eks. efter forudgående stråle- eller kemoterapi), påvirket almentilstand og høj alder samt hos meget unge børn.

På grund af risikoen for svære eller endog dødelige toksiske reaktioner skal lægen informere patienterne grundigt om de mulige risici (herunder tidlige symptomer på toksicitet) og de anbefalede sikkerhedsforanstaltninger. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får symptomer på overdosering, og at overvågning (herunder jævnlige laboratorieprøver) er nødvendig ved symptomer på overdosering.

Doser over 20 mg (10 ml) om ugen kan være forbundet med betydeligt øget toksicitet, navnlig knoglemarvsdepression.

Ved nedsat nyrefunktion skal der udvises særlig forsigtighed på grund af den langsommere udskillelse af methotrexat, og methotrexat bør kun anvendes i lave doser (se pkt. 4.2).

Hvis methotrexat overhovedet anvendes hos patienter med signifikant leversygdom, skal det ske med stor forsigtighed, især ved alkoholforårsaget leversygdom.

Fertilitet

Det er rapporteret, at methotrexat hos mennesker forårsager nedsat fertilitet, oligospermi, menstruationsforstyrrelser og amenoré under behandlingen og i en kort periode efter seponering, hvilket påvirker spermatogenese og oogenese i administrationsperioden - virkninger, som synes at være reversible ved seponering af behandlingen.

Teratogenicitet - Reproduktiv risiko

Methotrexat medfører embryotoksicitet, abort og føtale misdannelser hos mennesker. De mulige virkninger på reproduktion, graviditetstab og medfødte misdannelser skal derfor drøftes med kvindelige patienter i den fertile alder (se pkt. 4.6). I ikke-onkologiske indikationer skal fraværet af graviditet bekræftes, før Jylamvo anvendes. Hvis fertile kvinder behandles, skal der anvendes effektiv antikonception under behandlingen og mindst seks måneder efter afsluttet behandling.

For rådgivning om prævention til mænd se punkt 4.6.

Anbefalede undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger

Før behandling initieres eller genoptages efter en restitutionsperiode

Der skal udføres komplet blodtælling med differentialtælling og trombocytælling, monitorering af leverenzymmer, bilirubin, serumalbumin og nyrefunktion samt røntgen af thorax. Tuberkulose og hepatitis B og C skal udelukkes, hvis det er klinisk indiceret.

Under behandlingen

Nedenstående undersøgelser skal udføres ugentligt de første to uger, derefter hver anden uge i en måned; derefter – afhængigt af leukocytal og stabiliteten af patientens tilstand – mindst én gang om måneden de næste seks måneder, og derefter mindst hver tredje måned.

Ved dosisstigning bør hyppigere monitorering overvejes. Navnlig ældre patienter bør monitoreres for tidlige tegn på toksicitet med korte mellemrum (se pkt. 4.2).

- Undersøgelse af mund og svælg for slimhindeforandringer.
- Komplet blodtælling med differentialtælling og trombocytælling. Methotrexat-induceret suppression af hæmatopoiesen kan opstå pludseligt og ved tilsyneladende sikre doser. Ethvert alvorligt fald i leukocyt- eller trombocytal er indikation for øjeblikkelig behandlingsafbrydelse og passende understøttende behandling. Patienterne skal opfordres til at fortælle lægen om alle tegn og symptomer, der tyder på infektion. Blodtal og trombocytal skal monitoreres tæt hos patienter, der samtidig anvender hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid).
- Leverfunktionsprøver – der skal udøves særlig opmærksomhed for udvikling af levertoksicitet. Behandling bør ikke initieres og bør seponeres ved ethvert unormalt fund i leverfunktionsprøver

eller leverbiopsier, eller hvis det opstår under behandlingen. Sådanne abnormiteter bør normaliseres inden for to uger, hvorefter behandlingen kan genoptages efter lægens skøn.

Test af leverenzymet i serum – forbigående stigning i aminotransferaser til det dobbelte eller tredobbelte af normalværdien forekommer hos 13-20 % af patienterne. Persisterende abnorme leverenzymet og/eller fald i serumalbumin kan være tegn på svær hepatotoksicitet. Ved reumatologiske indikationer foreligger der ikke evidens, der understøtter anvendelse af leverbiopsier til at overvåge hepatotoksicitet. For psoriasispatienter er nødvendigheden af en leverbiopsi før og under behandling kontroversiel.

Yderligere forskning er nødvendig for at fastlægge, om serielle leverfunktionsprøver eller bestemmelser af type III-kollagen-propeptid er egnet til at påvise hepatotoksicitet. Ved denne vurdering bør der skelnes mellem patienter uden risikofaktorer og patienter med risikofaktorer såsom tidligere stort alkoholforbrug, persisterende forhøjede leverenzymet, leversygdom i anamnesen, familiær anamnese med arvelig leversygdom, diabetes mellitus, fedme eller anamnese med signifikant eksponering for hepatotoksiske lægemidler eller kemikalier samt langvarig behandling med methotrexat eller en kumulativ totaldosis på 1,5 g eller derover.

Ved persisterende forhøjede leverenzymet bør dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse overvejes.

På grund af methotrexats potentielt toksiske virkninger på leveren bør behandling med andre hepatotoksiske lægemidler undgås, hvis den ikke er *tvungende nødvendig*, og alkohol bør undgås eller indtagelse heraf nedsættes (se pkt. 4.5). Ved samtidig anvendelse af andre hepatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid) bør leverenzymet monitoreres oftere. Dette bør ligeledes overvejes ved samtidig administration af hæmatotoksiske lægemidler.

Hos patienter med insulinafhængig diabetes mellitus er ekstra forsigtighed påkrævet, da der i enkelte tilfælde er opstået levercirrose uden forhøjede aminotransferaser under methotrexatbehandling.

- *Nyrefunktionen* bør monitoreres ved nyrefunktionsprøver og urinanalyser. Hvis serumkreatinin er forhøjet, bør dosis nedsættes. Methotrexat bør ikke anvendes ved kreatininclearance under 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3).

Behandling med moderat høje og høje doser methotrexat bør ikke initieres, hvis urinens pH er under 7,0. Alkalinisering af urinen skal testes ved gentagen pH-måling (mindst 6,8) i mindst 24 timer efter initiering af methotrexat.

- *Undersøgelse af luftveje* – patienten skal overvåges for symptomer på lungefunktionsforstyrrelser, og om nødvendigt skal der udføres en lungefunktionsprøve. Lungerelaterede symptomer (navnlig tør, uproduktiv hoste) eller udvikling af uspecifik pneumonitis under methotrexat-behandling kan være tegn på potentielt farlig beskadigelse og kan nødvendiggøre behandlingsafbrydelse og nøje overvågning. Ved methotrexat-induceret lungesygdom er der typisk feber, hoste, dyspnø eller hypoxæmi, skønt det kliniske billede varierer. Der skal tages røntgen af thorax for at udelukke infektion. Akut eller kronisk interstitiel pneumoni kan forekomme, ofte ledsaget af eosinofili, og dødelige tilfælde er beskrevet. Patienterne skal informeres om risikoen for pneumoni og rådes til straks at kontakte lægen i tilfælde af vedholdende hoste eller vedholdende dyspnø.

Derudover er der indberettet tilfælde af pulmonal alveolær blødning ved anvendelse af methotrexat i reumatologiske og relaterede indikationer. Denne bivirkning kan også være forbundet med vaskulitis og andre komorbiditeter. Hvis der er mistanke om pulmonal alveolær blødning, skal dette øjeblikkeligt undersøges med henblik på at stille en diagnose.

Ved lungesympotomer bør methotrexat seponeres og en undersøgelse (herunder røntgen af thorax) straks iværksættes for at udelukke infektion og tumorer. Ved mistanke om methotrexat-induceret lungesygdom bør kortikosteroider initieres, og behandlingen med methotrexat bør ikke genoptages.

Lungesympotomer kræver hurtig diagnosticering og seponering af methotrexat. Methotrexat-inducerede lungesygdomme såsom pneumonitis kan optræde akut og på ethvert tidspunkt under behandlingen, er ikke altid fuldstændigt reversible og er iagttaget ved alle doser (herunder lave doser på 7,5 mg (3,75 ml) pr. uge).

Under behandling med methotrexat kan der forekomme opportunistiske infektioner, herunder *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, som også kan have dødeligt udfald. Hvis patienten udvikler lungesympotomer, skal muligheden for *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni overvejes.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved nedsat lungefunktion.

Særlig forsigtighed er desuden påkrævet ved inaktive kroniske infektioner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitis B eller C), da disse infektioner muligvis kan blive aktiveret.

Nyrefunktionsnedsættelse og patienter med risiko for nyrefunktionsnedsættelse

Da methotrexat hovedsagelig udskilles via nyrene, kan der ved nyreinsufficiens forventes højere koncentrationer, som kan medføre svære bivirkninger.

Hvis der er risiko for nyrefunktionsnedsættelse (f.eks. hos ældre), skal der monitoreres hyppigere. Dette gælder navnlig ved samtidig administration af lægemidler, som har indvirkning på udskillelsen af methotrexat eller forårsager nyreskade (f.eks. NSAID), eller som potentielt kan hæmme hæmatopoiesen.

Hvis der foreligger risikofaktorer såsom nyrefunktionsforstyrrelser, herunder let nedsat nyrefunktion, frarådes samtidig anvendelse af NSAID. Dehydrering kan ligeledes forstærke toksiciteten af methotrexat.

(Se monitorering af nyrefunktionen)

Immunsystem

På grund af sin virkning på immunsystemet kan methotrexat nedsætte responsen på vaccinationer og påvirke resultaterne af immunologiske analyser. Der bør ikke vaccineres med levende vaccine under behandlingen.

Malignt lymfom

Malignt lymfom kan optræde hos patienter, der får methotrexat i lav dosis; i sådanne tilfælde skal behandlingen seponeres. Hvis lymfomet ikke svinder spontant, skal cytotoxisk behandling initieres.

Pleuraeffusion eller ascites

Pleuraeffusion og ascites skal dræneres før initiering af behandling med methotrexat (se pkt. 4.2).

Tilstande, der medfører dehydrering, såsom opkastning, diarré eller stomatitis

Tilstande, der medfører dehydrering, såsom opkastning, diarré eller stomatitis, kan øge toksiciteten pga. øget koncentration af det aktive stof. I så fald skal behandlingen med methotrexat afbrydes, indtil symptomerne er forsvundet.

Det er vigtigt at klarlægge en eventuel stigning i koncentrationen af det aktive stof inden for 48 timer, da methotrexat ellers kan forårsage irreversibel toksicitet.

Diarré og ulcerativ stomatitis kan være tegn på toksiske virkninger og nødvendiggøre behandlingsafbrydelse, da der ellers kan opstå hæmoragisk enteritis og død som følge af intestinal perforation. Hvis der optræder hæmatemese, melæna eller blod i afføringen skal behandlingen afbrydes.

Tilskud af folsyre

Ved akut toksicitet af methotrexat kan behandling med folsyre være nødvendig. Hos patienter med reumatoid arthritis eller psoriasis kan tilskud af folsyre eller folsyre nedsætte methotrexats toksicitet såsom gastrointestinale symptomer, stomatitis, alopeci og forhøjede leverenzzymer.

Det anbefales at kontrollere patientens vitamin B₁₂-niveau før initiering af tilskud af folsyre, navnlig hos patienter over 50 år, da indtagelse af folsyre kan maskere vitamin B₁₂-mangel.

Vitaminprodukter

Vitaminpræparater og andre produkter indeholdende folsyre, folsyre eller derivater heraf kan nedsætte virkningen af methotrexat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Dermatitis og solskoldning

Stråleinduceret dermatitis og solforbrænding kan komme igen under behandling med methotrexat (*recall reaction*). Psoriasislæsioner kan forværres under UV-bestråling og samtidig behandling med methotrexat.

Hudtoksicitet

Der er beskrevet svære, undertiden dødelige dermatologiske reaktioner, herunder toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom, efter enkelt doser og gentagne doser af methotrexat.

Encefalopati/leukoencefalopati

Da der er forekommet tilfælde af encefalopati/leukoencefalopati hos kræftpatienter, der er behandlet med methotrexat, kan dette ikke udelukkes for patienter med andre indikationer end cancer.

Advarsler mod hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder natriummethylparahydroxybenzoat (E219) og ethylparahydroxybenzoat (E214). Det kan udløse allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for interaktion mellem NSAID og methotrexat bør tages i betragtning ved behandling med methotrexat i lav dosering, navnlig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis samtidig behandling er nødvendig, skal blodtal og nyrefunktion monitoreres. Der skal udvises forsigtighed, hvis NSAID og methotrexat administreres inden for 24 timer, da plasmaniveauet af methotrexat kan stige med øget toksicitet som resultat. I dyrestudier medførte administration af NSAID, herunder af salicylsyre, nedsat tubulær sekretion af methotrexat og potenserede derved dets toksiske virkninger. I kliniske forsøg, hvor NSAID og salicylsyre blev administreret som adjuverende terapi ved reumatoid arthritis, sås derimod ingen stigning i bivirkninger. Sådanne lægemidler kan fortsat anvendes under behandling af reumatoid arthritis med methotrexat i lav dosering, men kun under tæt klinisk monitorering.

Patienter, der under behandling med methotrexat får potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin eller retinoider), skal overvåges tæt for øget hepatotoksicitet. Alkoholindtagelse bør undgås under behandling med methotrexat (se pkt. 4.4). Regelmæssig alkoholindtagelse og administration af andre hepatotoksiske lægemidler øger risikoen for hepatotoksiske reaktioner på methotrexat.

Administration af andre hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. metamazol) øger risikoen for svære hæmatotoksiske reaktioner på methotrexat.

Opmærksomheden skal være rettet imod farmakokinetiske interaktioner mellem methotrexat og antikonvulsiva (nedsat serumkoncentration af methotrexat) og 5-fluoruracil (forlænget halveringstid af 5-fluoruracil).

Salicylater, phenylbutazon, phenytoin, barbiturater, beroligende midler, orale antikonceptiva, tetracykliner, aminophenazon-derivater, sulfonamider, thiaziddiuretika, orale antidiabetika, doxorubicin og para-aminobenzoesyre fortrænger methotrexat fra serumalbumin og øger derved methotrexats biotilgængelighed og toksicitet (indirekte dosisstigning).

Probenecid og svage organiske syrer kan desuden nedsætte den tubulære sekretion af methotrexat og derved forårsage en indirekte dosisstigning.

Antibiotika såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin kan i enkelte tilfælde nedsætte den renale clearance af methotrexat, hvilket kan øge serumkoncentrationen af methotrexat og forårsage hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

Orale antibiotika såsom tetracykliner, chloramphenicol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan nedsætte den intestinale absorption af methotrexat eller interferere med det enterohepatiske kredsløb ved at hæmme den intestinale flora eller undertrykke den bakterielle metabolisme.

Hvis patienten (tidligere) er blevet behandlet med lægemidler med mulige uønskede virkninger på knoglemarven (f.eks. sulfonamider, trimethoprim/sulfamethoxazol, chloramphenicol, pyrimethamin) skal risikoen for hæmatopoietiske forstyrrelser tages i betragtning.

Sideløbende behandling med lægemidler, der kan medføre folsyremangel (f.eks. sulfonamider og trimethoprim/sulfamethoxazol), kan medføre øget toksisk virkning af methotrexat. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed ved tidligere folsyremangel.

Omvendt kan virkningen af methotrexat blive nedsat ved samtidig administration af folsyre eller vitaminpræparater med folsyre eller folsyrederivater.

Sulfasalazin kan i kombination med methotrexat forstærke virkningen af methotrexat ved at hæmme syntesen af folsyre. Dette kan øge risikoen for bivirkninger, men dette er dog kun set hos enkelte patienter i mange studier.

Ciclosporin kan potensere methotrexats virkning og toksicitet. Kombination medfører risiko for excessiv immunsuppression med risiko for lymfoproliferation.

Anvendelsen af dinitrogenoxid forstærker virkningen af methotrexat på folatmetabolisme, hvilket giver øget toksicitet såsom alvorlig uforudsigelig myelosuppression, stomatitis og neurotoksicitet ved intratekal administration. Selvom denne virkning kan reduceres ved indgift af calciumfolinat, bør samtidig anvendelse undgås.

Samtidig administration af protonpump hæmmere såsom omeprazol eller pantoprazol kan medføre interaktioner: Samtidig administration af methotrexat og omeprazol har medført forsinket renal udskillelse af methotrexat. I ét tilfælde, hvor methotrexat blev administreret sammen med pantoprazol, hæmmedes den renale udskillelse af metabolitten 7-hydroxymethotrexat, så der opstod myalgi og rysten.

Anvendelse af procarbazin under methotrexat-højdosisebehandling øger risikoen for nedsat nyrefunktion.

Indtagelse af store mængder koffein- eller theophyllinholdige drikkevarer (kaffe, drikkevarer tilsat koffein, sort te) bør undgås under behandling med methotrexat, da methotrexats virkning kan nedsættes på grund af en mulig interaktion mellem methotrexat og methylxanthiner på adenosinreceptorerne.

Kombinationsbehandling med methotrexat og leflunomid kan øge risikoen for pancytopeni.

Specielt i tilfælde af ortopædkirurgi skal der udvises forsigtighed ved kombinationsbehandling med

methotrexat og immunmodulerende lægemidler på grund af den høje infektionsrisiko.

Colestyramin kan øge den ikke-renale udskillelse af methotrexat ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb.

Ved kombination med andre cytostatiske lægemidler skal muligheden for forsinket clearance af methotrexat tages i betragtning.

Stråleterapi under methotrexatbehandling kan øge risikoen for bløddels- og knoglenekrose.

Methotrexat kan nedsætte clearance af theophyllin. Ved samtidig behandling med methotrexat skal serum-theophyllin derfor monitoreres.

Samtidig administration af mercaptopurin og methotrexat kan øge mercaptopurins biotilgængelighed, muligvis på grund af hæmmet metabolisme.

På grund af methotrexats mulige virkninger på immunsystemet kan det være årsag til falske vaccinations- og prøveresultater (immunologiske procedurer til vurdering af immunreaktionen). Under behandling med methotrexat bør vaccination med levende vacciner undgås (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Antikonception til kvinder

Kvinder må ikke blive gravide under behandling med methotrexat; effektiv antikonception skal anvendes under behandling med methotrexat og i mindst 6 måneder, efter behandlingen er afsluttet (se pkt. 4.4). Inden behandlingen påbegyndes, skal fertile kvinder oplyses om risikoen for misdannelser forbundet med methotrexat, og enhver eksisterende graviditet skal udelukkes med sikkerhed ved at træffe passende foranstaltninger, f.eks. en graviditetstest. Under behandling bør graviditetstests gentages som klinisk påkrævet (fx efter et hvilket som helst præventionsvigt). Kvindelige patienter med reproduktivt potentiale skal rådgives om graviditetsforebyggelse og planlægning.

Prævention hos mænd

Det vides ikke, om methotrexat er til stede i sæd. Methotrexat har vist sig at være genotoksisk i dyreforsøg, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes. Begrænset klinisk viden indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter fostereksponeering for methotrexat med lav dosis (mindre end 30 mg [15 ml]/uge). Ved højere doser er der utilstrækkelige data til at estimere risikoen for misdannelser eller abort efter fostereksponeering.

Som forebyggende foranstaltning anbefales seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere at anvende pålidelig prævention under behandling af den mandlige patient og i mindst 6 måneder efter ophør af methotrexat. Mænd bør ikke donere sæd under behandlingen eller i 6 måneder efter seponering af methotrexat.

Graviditet

Ved ikke-onkologiske indikationer er methotrexat kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis der opstår graviditet under behandling med methotrexat og i op til seks måneder derefter, skal der gives lægelig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger på barnet i forbindelse med behandling, og der skal foretages ultralydsundersøgelser for at bekræfte normal fosterudvikling. Methotrexat har udvist reproduktionstoksicitet i dyrestudier, navnlig i første trimester (se pkt. 5.3). Methotrexat er påvist at være teratogent hos mennesker og er beskrevet at have medført fosterdød, spontanaborter og/eller kongenitte misdannelser (fx kraniofaciale, kardiovaskulære, centralnervesystem og ekstremitetsrelaterede).

Methotrexat er et stærkt humant teratogen med en øget risiko for spontane aborter, intrauterin vækstrestriktion og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponeering under graviditet.

- Der er rapporteret spontane aborter hos 42,5 % af gravide kvinder udsat for methotrexatbehandling med lav dosis (mindre end 30 mg [15 ml]/uge) sammenlignet med en rapporteret andel på 22,5 % hos patienter med sygdomsrelateret behandling, der blev behandlet med andre lægemidler end methotrexat.
- Der forekom større fødselsdefekter hos 6,6 % af levende fødsler hos kvinder udsat for methotrexat med lav dosis (mindre end 30 mg [15 ml]/uge) under graviditeten sammenlignet med ca. 4 % af levende fødsler hos patienter med sygdomsrelateret behandling behandlet med andre lægemidler end methotrexat.

Der foreligger utilstrækkelige data for methotrexateksponering under graviditet højere end 30 mg (15 ml)/uge, men der forventes højere antal spontane aborter og medfødte misdannelser, især ved doser, der almindeligvis anvendes i onkologiske indikationer

Der er beskrevet normale graviditeter, når methotrexat blev seponeret inden konception.

Ved onkologiske indikationer bør methotrexat ikke administreres ved graviditet, specielt ikke i første trimester. Fordelene ved behandling skal i hvert enkelt tilfælde opvejes mod den mulige risiko for fostret. Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis der opstår graviditet under behandlingen med methotrexat, skal patienten informeres om den mulige risiko for fostret.

Amning

Da methotrexat går over i human mælk og kan være toksisk for det ammede barn, er det kontraindiceret i ammeperioden (se pkt. 4.3). Hvis anvendelse i ammeperioden er nødvendig, skal amning ophøre før behandlingsstart.

Fertilitet

Methotrexat påvirker spermatogenese og oogenese og kan nedsætte fertiliteten. Hos mennesker er methotrexat rapporteret at forårsage oligospermi, menstruationsdysfunktion og amenoré. Disse virkninger synes at være reversible efter seponering af behandlingen i de fleste tilfælde. I onkologiske indikationer anbefales kvinder, der planlægger graviditet, om muligt at søge rådgivning på et genetisk rådgivningscenter før behandlingsstart; mænd bør søge rådgivning om muligheden for sæddeponering, før behandling initieres, da methotrexat kan være genotoksisk i højere doser (se pkt. 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Methotrexat påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage CNS-symptomer som træthed, svimmelhed eller dødsighed under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Generelt anses bivirkningernes hyppighed og sværhedsgrad for at være dosisrelaterede.

Ved antineoplastisk behandling er myelosuppression og mucositis de fremherskende dosisbegrænsende toksiske virkninger af methotrexat. Sværhedsgraden af disse reaktioner afhænger af dosis, administrationsmåde og behandlingsvarighed. Mucositis indtræder sædvanligvis 3-7 dage efter behandlingsstart, leukopeni og trombocytopeni følger få dage senere. Myelosuppression og mucositis er sædvanligvis reversible inden for 14-28 dage hos patienter med normale eliminationsmekanismer.

Methotrexats alvorligste bivirkninger er knoglemarvssuppression, pulmonal toksicitet, hepatotoksicitet, renal toksicitet, neurotoksicitet, tromboemboliske hændelser, anafylaktisk chok og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigste (meget almindelige) bivirkninger er gastrointestinale lidelser (f.eks. stomatitis, dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, appetitløshed) og unormale leverfunksionsprøver (f.eks. forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), bilirubin og alkalisk fosfatase). Andre hyppige (almindelige) bivirkninger er leukopeni, anæmi, trombocytopeni, hovedpine, træthed, døsigthed, pneumoni, interstitiel alveolitis/pneumonitis ofte ledsaget af eosinofili, sår i munden, diarré, eksantem, erytem og pruritus.

Bivirkningernes hyppighed og sværhedsgrad afhænger af dosering og doseringshyppighed. Svære bivirkninger kan dog også forekomme ved lave doser, hvorfor det er absolut nødvendigt, at den behandelende læge overvåger patienten tæt (se pkt. 4.4).

De fleste bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt. Ved sådanne bivirkninger bør dosis nedsættes eller behandlingen afbrydes, og der bør træffes passende modforanstaltninger (se pkt. 4.9). Eventuel genoptagelse af behandlingen bør kun ske med særlig forsigtighed, efter nøje overvejelse af behandlingsbehovet og med skærpet overvågning for, om bivirkningen vender tilbage.

Tablet over bivirkninger

Hyppighederne i tabellen er angivet i henhold til MedDRA-konventionen:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Infektioner	Opportunistiske infektioner (undertiden dødelige)	Herpes zoster	Sepsis <i>Cytomegalovirus</i> -inducerede infektioner	Nocardiose <i>Histoplasma</i> og kryptokokmykose Dissemineret herpes simplex
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (herunder cyster og polypper)			Lymfom ¹			
Blod og lymfesystem		Leukocytopeni Trombocytopeni Anæmi	Pancytopeni, agranulocytose, hæmatopoietiske forstyrrelser	Megaloblastisk anæmi	Knoglemarvsdepression (svære forløb) Aplastisk anæmi, lymfoproliferativ sygdom ² , Eosinofili Neutropeni Lymfadenopati	Hæmoragi
Immunsystemet			Allergiske reaktioner Anafylaktisk chok Feber Kulderystelser		Immunsuppression, allergisk vaskulitis (et symptom på svær toksicitet) Hypogammaglobulinæmi	
Metabolisme og			Diabetes			

ernæring			mellitus			
Psykiske forstyrrelser			Depression	Humørsvingninger	Søvnløshed	
Nervesystemet		Hovedpine Træthed Døsighed	Kramper Vertigo Konfusion	Hemiparese Parese	Cerebralt ødem Akut aseptisk meningitis med meningisme (parese, opkastning) Letargi Transitorisk let kognitiv dysfunktion Psykoser Afas Smerter Muskulær asteni eller paræstesi af ekstremiteter Smagsændringer (metalsmag) Irritation Dysartri Usædvanlige fornemmelser i kraniet Tinnitus	Encefalopati Leukoencefalopati
Øjensygdomme				Svære synsforstyrrelser	Retinopati Konjunktivitis	
Hjerte				Perikarditis Perikardieffusion Perikardial tamponade		
Vaskulære sygdomme				Tromboemboliske reaktioner (herunder arteriel og cerebral trombose, tromboflebitis, dyb venetrombose i underekstremitet, retinal venetrombose, lungeemboli) Hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum	-	Interstitiel alveolitis/pneumoni (kan være dødelig)	Lungefibrose	Respirationsparalyse Astmalignende bronkiale reaktioner såsom hoste, dyspnø og patologiske ændringer i lungefunktionsprøver Faryngitis	<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni og andre lungeinfektioner Kronisk obstruktiv lungesygdom Pleuraeffusion	Pulmonal alveolær blødning ³
Mave-tarmkanalen	Appetitløshed, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, inflammation og ulceration af slimhinden i mund og	Diarré	Gastrointestinal ulceration og blødning	Pankreatitis Enteritis Malabsorption Melæna Gingivitis	Toksisk megacolon Hæmatemese	

	svælg Stomatitis, dyspepsi					
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin)		Hepatisk steatose, fibrose og cirrose Nedsat serumalbumin	Akut hepatitis og hepatotoksicitet	Akut leverdegeneration, leversvigt Reaktivering af kronisk hepatitis	Hepatitis og leversvigt ⁴
Hud og subkutane væv		Erytem, eksantem Pruritus	Svære toksicitetsmanifestationer: Vaskulitis, herpeslignende hudruptioner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) Øget antal reumatiske noduli Smertefulde erosioner af psoriatisk plaque Fotosensitivitet Øget hudpigmentering Hårtab Inadækvat sårheling Urticaria	Øgede pigmentforandringer i neglene, onykolyse Acne Petekier Blå mærker Erythema multiforme, kutane erytematøse eruptioner Psoriatiske læsioner kan forværres ved samtidig UV-terapi Stråle dermatitis og solforbrænding kan vende tilbage (<i>recall</i>)	Akut paronykie, furunkulose Telangiectasi Hidradenitis	
Muskler, knogler og bindevæv			Osteoporose Artralgi Myalgi	Stressfraktur		Osteonekrose af kæbe (sekundær til lymfoproliferative lidelser)
Nyrer og urinveje			Nefropati Inflammation og ulceration i urinblæren (eventuelt med hæmaturi), dysuri	Nyresvigt Oliguri Anuri Azotæmi	Proteinuri	
Det reproduktive system og mammae			Vaginal inflammation og ulceration	Oligospermi, menstruationsforstyrrelser	Infertilitet Nedsat libido Impotens Vaginalt udflåd, gynækomasti	
Almene symptomer og reaktioner på administrationssedet					Feber	

¹ kan være reversibelt - se pkt. 4.4

² lymfom/lymfoproliferative sygdomme: Der er rapporteret om individuelle tilfælde af lymfom og andre lymfoproliferative sygdomme, som fortog sig i en række tilfælde, når behandling med methotrexat var blevet afbrudt.

³ er indberettet ved anvendelse af methotrexat i reumatologiske og relaterede indikationer

⁴ se bemærkningerne om leverbiopsi i pkt. 4.4

Pædiatrisk population

Hos børn og unge forventes bivirkningerne at være af samme hyppighed, art og sværhedsgrad som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Symptomerne efter oral overdosering berører overvejende det hæmatopoietiske og gastrointestinale system.

Symptomerne omfatter leukocytopeni, trombocytopeni, anæmi, pancytopeni, neutropeni, myelosuppression, mucositis, stomatitis, oral ulceration, kvalme, opkastning, gastrointestinal ulceration og blødning.

Der er beskrevet tilfælde af overdosering, undertiden med dødelig udgang, ved fejlagtig daglig indtagelse (i stedet for ugentlig) af methotrexat oralt. I sådanne tilfælde er de oftest beskrevne symptomer hæmatologiske og gastrointestinale reaktioner.

Der er indberetninger om dødsfald som følge af sepsis, septisk chok, nyresvigt og aplastisk anæmi.

Behandling af overdosering

Calciumfolinat er den specifikke antidot til neutralisering af methotrexats toksiske virkninger. I tilfælde af accidentel overdosering gives inden for 1 time mindst samme dosis calciumfolinat intravenøst eller intramuskulært som den administrerede dosis methotrexat, og dosering fortsættes, indtil serumkoncentrationen af methotrexat er under 10^{-7} mol/l.

Ved en massiv overdosis kan hydrering og alkalisering af urinen være nødvendig for at forhindre udfældning af methotrexat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Hverken hæmodialyse eller peritonealdialyse er påvist at fremme udskillelsen af methotrexat. Der er beskrevet effektiv clearance af methotrexat med akut intermitterende hæmodialyse med et highflux-dialyseapparat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antimetabolitter, folsyreanaloger, ATC-kode: L01BA01

Virkningsmekanisme

Methotrexat er en folsyreantagonist, der som en antimetabolit tilhører klassen af cytotoxiske lægemiddelstoffer. Det virker gennem kompetitiv hæmning af enzymet dihydrofolatreduktase og hæmmer derved DNA-syntesen.

Det har endnu ikke været muligt at klarlægge, om methotrexats virkning ved psoriasis, psoriasisarthritis og kronisk polyarthritis skyldes enten en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv virkning, eller i hvor høj grad en methotrexat-induceret stigning i den ekstracellulære adenosinkoncentration i inflammerede områder bidrager til denne virkning.

Stærkt prolifererende væv såsom maligne celler, knoglemarv, føtale celler, hudens epitel og slimhinder er generelt mere følsomme for denne virkning af methotrexat. Celleproliferation er sædvanligvis mere udtalt i maligne tumorer end i normalt væv, hvorfor methotrexat kan have vedholdende virkning på malign vækst uden at medføre irreversible skader på normalt væv.

Ved psoriasis er celleproliferation i epitel markant øget i forhold til normal hud. Denne forskel i hastigheden i celleproliferation er udgangspunktet for anvendelse af methotrexat ved særligt svær generaliseret behandlingsrefraktær psoriasis og psoriasisarthritis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes methotrexat fra mave-tarm-kanalen. Ved administration af lave doser (7,5 mg/m² til 80 mg/m² legemsoverflade) er methotrexats biotilgængelighed i gennemsnit ca. 70 %, dog med betydelige inter- og intra-individuelle forskelle (25-100 %). Maksimal serumkoncentration nås inden for 1-2 timer.

Data fra et randomiseret forsøg hos patienter med juvenil reumatoid arthritis (i alderen 2,8 til 15,1 år) indikerede, at methotrexats oral biotilgængelighed er højere ved fastende tilstand. Det dosisnormaliserede areal under plasmakonzentrations-tid-kurven for børn med JIA steg med alderen og var mindre end hos voksne. Det dosisnormaliserede AUC af metabolitten 7-hydroxymethotrexat var ikke aldersafhængigt.

Fordeling

Methotrexat er ca. 50 % bundet til serumproteiner. Efter fordeling findes det primært i lever, nyrer og milt som polyglutamater, der kan tilbageholdes i uger eller måneder.

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 6-7 timer, dog med betydelig variation (3-17 timer). Halveringstiden kan være op til firedoblet hos patienter med et tredje fordelingsrum (pleura-effusion, ascites).

Biotransformation

Ca. 10 % af den administrerede methotrexatdosis metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten er 7-hydroxymethotrexat.

Elimination

Eliminationen sker overvejende uomdannet gennem nyrerne ved glomerulær filtration og aktiv sekretion i de proksimale tubuli.

Ca. 5-20 % af methotrexat og 1-5% af 7-hydroxymethotrexat udskilles i galden. Der er udtalt enterohepatisk cirkulation.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationen markant forlænget. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om eliminationen er påvirket hos patienter med nedsat leverfunktion.

Methotrexat krydser placentabarrieren hos rotter og aber.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Kronisk toksicitet

I studier hos mus, rotter og hunde for kronisk toksicitet sås toksiske virkninger i form af gastrointestinale læsioner, myelosuppression og hepatotoksicitet.

Mutagent og karcinogent potentiale

Langtidsforsøg hos rotter, mus og hamstere viste ikke tegn på, at methotrexat har tumorigent potentiale. Methotrexat inducerer gen- og kromosommutationer *in vitro* og *in vivo*. Der er mistanke

om en mutagen virkning hos mennesker.

Reproduktionstoksikologi

Der er set teratogene virkninger hos fire arter (rotter, mus, kaniner og katte). Hos rhesusaber forekom ikke misdannelser, som er sammenlignelige med dem, der ses hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Macrogol 400
Glycerol
Orangearoma
Sucralose
Ethylparahydroxybenzoat (E214)
Natriummethylparahydroxybenzoat (E219)
Citronsyremonohydrat
Trinatriumcitrat
Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet flaske

20 måneder

Efter anbrud

3 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hold flasken tæt lukket (se pkt. 6.6).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

75 ml flaske af ravfarvet type III-glas med anbrudssikker, børnesikker lukning (polypropylen med foring af ekspanderet polyethylen) indeholdende 60 ml oral opløsning.

Hver pakning indeholder en flaske, en LDPE-flaskeadaptor (overgangsstykke) og en 10 ml doseringssprøjte af hvid polypropylen (med hovedopdelinger for hver 1 ml og underopdelinger for hver 0,25 ml).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikker håndtering

Alle, der håndterer methotrexat, bør vaske hænder før og efter administration af en dosis. Forældre og omsorgspersoner bør bruge engangshandsker, når de håndterer methotrexat, for at nedsætte risikoen for eksponering.

Kontakt med hud og slimhinder skal undgås. Hvis methotrexat kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal området straks vaskes grundigt med sæbe og vand.

Spild skal straks tørres op.

Kvinder, som er gravide, planlægger graviditet eller ammer, bør ikke håndtere methotrexat.

Forældre, omsorgspersoner og patienter skal informeres om at opbevare methotrexat utilgængeligt for børn, helst i aflåst skab.

Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

Flasken skal holdes tæt lukket for at beskytte lægemidlet mod forurening og minimere risikoen for accidentelt spild.

Den sædvanlige forsigtighed ved håndtering af cytostatika skal udvises.

Anvisninger for brug af sprøjten, som ligger i pakningen

1. Brug engangshandsker ved håndtering.
2. Flasken omrystes.
3. Låget tages af flasken, og adaptoren fastgøres forsvarligt i flaskehalsen.
4. Spidsen af doseringssprøjten trykkes ind i hullet i adaptoren.
5. Flasken vendes med bunden i vejret.
6. Sprøjtes stempel trækkes LANGSOMT tilbage, så lægemidlet trækkes fra flasken ind i sprøjten, indtil den BREDESTE del af det hvide stempel er på linje med det sorte mærke på sprøjten, der markerer den nødvendige dosis. Der må IKKE måles efter stemplets smalle spids. Hvis der er luftbobler i sprøjten, gentages optrækningen, indtil boblerne er væk.
7. Flasken vendes til opret stilling, og sprøjten fjernes forsigtigt fra adaptoren ved at holde i sprøjtecyklinderen, ikke i stemplet.
8. Det kontrolleres, at sprøjten indeholder den korrekte dosis.
9. Patienten skal sidde eller stå, før medicinen gives.
10. Spidsen af sprøjten føres forsigtigt ind i patientens mund, så den er rettet mod indersiden af kinden.
11. Stemplet trykkes stille og roligt ind, så medicinen langsomt sprøjtes mod indersiden af kinden. Stemplet må IKKE trykkes for hårdt ind, og medicinen må ikke sprøjtes mod det bageste af munden eller svælget, da dette kan medføre kvælninganfald. Stemplet trykkes forsigtigt ned, indtil det når bunden med et klik.
12. Sprøjten fjernes fra patientens mund.
13. Bed patienten om at synke medicinen og derefter drikke noget vand for at sikre, at der ikke er medicin tilbage i munden.
14. Låget sættes på flasken med adaptoren påsat. Vær sikker på, at låget er lukket tæt.
15. Sprøjten vaskes straks efter brug med friskt, varmt sæbevand og skylles godt. Sprøjten skal holdes nede i vandet og stemplet trækkes frem og tilbage flere gange, indtil alle spor af lægemidlet er fjernet fra sprøjtes inderside, også spidsen. Stempel og sprøjtecyklinder skilles derefter ad, og begge dele vaskes grundigt i det varme sæbevand. De skylles derefter grundigt i KOLDT vand, og overskydende vand rystes af, hvorpå de tørres med et rent papirhåndklæde. Stemplet og sprøjtecyklinderen opbevares i en ren, tør beholder sammen med lægemidlet og samles før næste anvendelse. Alle dele af sprøjten skal være helt tørre, før de anvendes til den næste dosis.

Ikke anvendt lægemiddel og affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1172/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Jylamvo findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu>).

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EC og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før markedsføring af Jylamvo i de enkelte medlemsstater skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og form af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distribution og alle øvrige aspekter af programmet, med den relevante nationale myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere eller administrere Jylamvo, i alle medlemsstater, hvor Jylamvo markedsføres, har adgang til følgende informationspakke:

- produktresumé
- indlægsseddel
- vejledning til sundhedspersoner

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedelementer:

- bemærkninger om vigtigheden af at indberette bivirkninger
- en redegørelse vedrørende den ordinerende læges ansvar for at afgøre, hvilke patienter der kan være egnede til hjemme- eller selvadministration af Jylamvo. Ved hver ordination skal sundhedspersoner orientere patienten og/eller omsorgspersonen om, hvordan den ordinerede dosis udmåles
- detaljeret beskrivelse vedrørende styrken af opløsningen og dosisvolumener til præcisering af den korrekte dosis oral opløsning
- oplysninger om behandling med Jylamvo, administration og dosering. Lægen bør altid ordinere dosis i mg med angivelse af den ækvivalente dosis i ml, baseret på patientens korrekte alder
- risikoen for dødelig overdosis som følge af medicineringsfejl
- årsager til medicineringsfejl, deres omfang og udfald
- påmindelse om at rådgive patienten om utilsigtet daglig dosering i stedet for ugentlig dosering ved f.eks. ikke-maligne indikationer
- anbefaling om at overvåge patienterne for symptomer på overdosering (disse påvirker overvejende det hæmatopoietiske og gastrointestinale system)
- håndtering af overdosering (herunder administration af calciumfolinat og behandlingsafbrydelse)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jylamvo, oral opløsning, 2 mg/ml
methotrexat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml opløsning indeholder 2 mg methotrexat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E214 og E219.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

60 ml flaske
Flaskeadaptor
10 ml doseringssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Tages efter lægens anvisning ved hjælp af den medfølgende doseringssprøjte.
Omrystes før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Ved gigt og psoriasis tages dette lægemiddel én gang om ugen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med forsigtighed

8. UDLØBSDATO

EXP:
Kasseres 3 måneder efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Hold flasken tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

Skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1172/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

-

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jylamvo 2 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jylamvo, oral opløsning, 2 mg/ml
methotrexat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml opløsning indeholder 2 mg methotrexat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E214 og E219.
Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.

60 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Tages som ordineret af lægen ved hjælp af den medfølgende doseringssprøjte.
Omrystes før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Ved gigt og psoriasis tages dette lægemiddel én gang om ugen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP:
Kasseres 3 måneder efter første åbning.

Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Flasken holdes tæt lukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

Skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Therakind (Europe) Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1172/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

-

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Jylamvo, oral opløsning, 2 mg/ml methotrexat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Seneste indlægsseddel findes på indlægsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jylamvo
3. Sådan skal du tage Jylamvo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Jylamvo er et lægemiddel, som:

- undertrykker væksten af visse celler i kroppen, der formerer sig hurtigt (et lægemiddel mod kræft)
- nedsætter uønskede reaktioner fra kroppens egne forsvarsmekanismer (et immundæmpende middel)
- modvirker betændelseslignende tilstande (virker antiinflammatorisk)

Jylamvo anvendes hos patienter med:

- følgende gigt- og hudsygdomme:
 - aktiv leddegigt (reumatoid arthritis, RA) hos voksne
 - svære former af aktiv gigt af ukendt oprindelse i mindst fem led hos unge og børn over 3 år (polyartritiske former af aktiv, svær juvenil idiopatisk arthritis (JIA)), når non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) ikke har haft tilstrækkelig virkning
 - svær, behandlingsresistent, invaliderende psoriasis, hvor der ikke er tilstrækkelig virkning af andre behandlingsformer såsom lysbehandling (fototerapi), psoralen og UVA-strålebehandling (PUVA) og retinoider, og svær psoriasis, der også angriber leddene (psoriasisgigt), hos voksne patienter
- akut lymfoblastær leukæmi (ALL) hos voksne, unge og børn over 3 år

Kontakt lægen, hvis du ikke får det bedre, eller hvis du får det værre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jylamvo

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Jylamvo

- hvis du er allergisk over for methotrexat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Jylamvo (angivet i pkt. 6)
- hvis du har svært nedsat nyrefunktion (eller din læge beskriver nedsættelsen som svær)
- hvis du har nedsat leverfunktion
- hvis du har blodsygdomme såsom knoglemarvshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller betydelig anæmi (blodmangel)
- hvis du har et højt alkoholforbrug
- hvis dit immunsystem er svækket
- hvis du har en alvorlig infektion såsom tuberkulose eller HIV
- hvis du har mavesår eller sår i tarmene
- hvis du har en betændelseslignende tilstand (inflammation) i slimhinden i munden eller sår i munden
- hvis du er gravid eller ammer (se punktet "Graviditet, amning og frugtbarhed")
- hvis du for nylig er blevet vaccineret med eller skal vaccineres med en levende vaccine

Advarsler og forsigtighedsregler

Vigtig advarsel om doseringen af Jylamvo (methotrexat):

Denne orale opløsning indeholder 2 mg methotrexat pr. 1 ml opløsning; doseringssprøjtens skala er i ml, ikke i mg.

Tag **kun Jylamvo én gang om ugen** til behandling af gigt- og hudsygdomme (leddegigt, JIA og psoriasis og psoriasisgigt).

For stor indtagelse af Jylamvo (methotrexat) kan være dødelige.

Læs pkt. 3 i denne indlægsseddel meget nøje.

Hvis du har spørgsmål, så tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Jylamvo:

- hvis du har sukkersyge (diabetes mellitus) og får insulin
- hvis du har langvarige (kroniske) ikke aktive infektioner (f.eks. tuberkulose, hepatitis B eller C, eller helvedesild [herpes zoster]), da de kan blusse op
- hvis du nogensinde har haft en lever- eller nyresygdom
- hvis du har problemer med lungerne
- hvis du er udtalt overvægtig
- hvis du har en unormal ophobning af væske i bughulen (ascites) eller omkring lungerne (pleura-effusion)
- hvis du er i væskeunderskud (er dehydreret) eller har en lidelse, der medfører væskemangel (opkastning, diarré, forstoppelse, betændelse i mundslimhinden)

Hvis du har haft hudproblemer efter strålebehandling (stråle dermatitis) eller solskoldning, kan disse reaktioner komme igen under behandling med methotrexat.

Patienter, der får methotrexat i lav dosis, kan få forstørrede lymfeknuder (lymfom); i så fald skal behandlingen stoppes.

Der er rapporteret om tilfælde af akut blødning i lungerne hos patienter med underliggende reumatologiske lidelser ved brug af methotrexat. Hvis du oplever symptomer på blodigt spyt eller blodig hoste, bør du kontakte din læge med det samme.

Diarré er en mulig bivirkning af Jylamvo og nødvendiggør afbrydelse af behandlingen. Du skal tale med lægen, hvis du får diarré.

Der er beskrevet visse hjernesygdomme (encefalopati/leukoencefalopati) hos kræftpatienter, der får

methotrexat. Disse bivirkninger kan ikke udelukkes, når methotrexat anvendes til at behandle andre sygdomme.

Hvis du er udsat for UV-lys, kan dine psoriasis-hudforandringer forværres under behandlingen med methotrexat.

Methotrexat påvirker produktionen af sædceller og æg midlertidigt. Methotrexat kan forårsage spontan abort og alvorlige medfødte misdannelser. Du og din partner skal undgå at få et barn, mens du får methotrexat og mindst seks måneder efter, at du holdt op med at tage methotrexat. Se også punktet "Graviditet, amning og frugtbarhed".

Anbefalede opfølgende undersøgelser og sikkerhedsforanstaltninger

Der kan opstå svære bivirkninger selv ved lave doser af methotrexat. Lægen skal udføre undersøgelser og laboratorieprøver for, at sådanne bivirkninger kan opdages så tidligt som muligt.

Før behandlingen påbegyndes

Før behandlingen påbegyndes, vil lægen tage nogle blodprøver for at kontrollere, hvor godt dine nyrer og din lever virker. Du vil muligvis også få taget et røntgenbillede af brystkassen. Der kan blive taget andre prøver før og efter behandlingen. Udebliv ikke, når du har fået en tid til at få taget blodprøver.

Hvis resultaterne af en eller flere prøver er unormale, vil behandlingen ikke blive genoptaget, før alle prøver igen er normale.

Børn, unge og ældre

Børn, unge og ældre, der behandles med methotrexat, skal overvåges særlig omhyggeligt, for at vigtige bivirkninger kan opdages hurtigt.

Dette lægemiddel frarådes til børn under 3 år, da der ikke er tilstrækkelig erfaring hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Jylamvo

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler.

Hvis du får ordineret et andet lægemiddel under behandlingen, skal du huske at sige til lægen, at du får Jylamvo.

Det er især vigtigt at sige det til lægen, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- andre lægemidler mod leddegigt eller psoriasis såsom leflunomid, azathioprin (anvendes også til at forhindre afstødning af et organ efter en transplantation), sulfasalazin (anvendes også mod blødende tyktarmsbetændelse (ulcerøs kolitis))
- ciclosporin (til at undertrykke immunsystemet)
- nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler og salicylater (lægemidler mod smerter og/eller inflammation, såsom acetylsalicylsyre, diclofenac, ibuprofen eller et pyrazol)
- levende vacciner
- vanddrivende midler (diuretika), der nedsætter væskeophobning
- lægemidler til at sænke blodsukkeret, såsom metformin
- retinoider (til behandling af psoriasis og andre hudsygdomme)
- lægemidler mod epilepsi
- barbiturater (sovemedicin)
- beroligende midler
- orale præventionsmidler (f.eks. p-piller)
- probenecid (mod podagra)
- antibiotika
- pyrimethamin (til forebyggelse og behandling af malaria)

- vitaminpræparater med folsyre
- protonpump hæmmere (til behandling af halsbrand, mavesår og visse andre mavesymptomer)
- theophyllin (mod vejrtrækningsproblemer)
- mercaptopurin (til behandling af visse typer leukæmi (blodkræft))
- kræftmedicin (såsom doxorubicin og procarbazin ved behandling med høje doser methotrexat)

Brug af Jylamvo sammen med mad, drikke og alkohol

Du kan tage Jylamvo i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt. Når du har taget din dosis, skal du drikke noget vand og synke det for at sikre, at du har fået hele dosen, og at der ikke er noget methotrexat tilbage i munden. Du bør ikke drikke alkohol, mens du er i behandling med Jylamvo, og du skal lade være med at indtage store mængder koffeinholdige drikke (kaffe, drikke med tilsætning af koffein, sort te). Sørg for at drikke rigeligt under behandlingen med Jylamvo, da væskemangel (dehydrering) kan forstærke methotrexats bivirkninger.

Graviditet

Du må ikke tage Jylamvo under graviditet, medmindre lægen har ordineret det til behandling af kræft. Methotrexat kan være årsag til medfødte misdannelser, kan skade fosteret eller medføre spontan abort. Det er forbundet med misdannelser af kranie, ansigt, hjerte, blodkar, hjerne og lemmer. Det er derfor meget vigtigt, at methotrexat ikke anvendes hos kvinder, der er gravide eller planlægger at blive det, medmindre der anvendes mod kræft.

Til andre anvendelser end kræftbehandling skal graviditet udelukkes hos kvinder i den fødedygtige alder, f.eks. ved en graviditetstest, før behandlingen indledes.

Brug ikke Jylamvo, hvis du prøver på at blive gravid. Du skal undgå at blive gravid under behandlingen med methotrexat og i mindst seks måneder efter, du har afsluttet behandlingen. Du skal derfor bruge effektiv prævention i hele denne periode (se også punktet "Advarsler og forsigtighedsregler").

Hvis du bliver gravid under behandlingen eller mistænker, at du måske er gravid, skal du tale med lægen hurtigst muligt. Hvis du bliver gravid under behandlingen, vil du få tilbud om rådgivning om risikoen for skadelige virkninger på barnet under behandling.

Hvis du ønsker at blive gravid, skal du tale med lægen, som vil henvise dig til specialistrådgivning før behandlingens planlagte påbegyndelse.

Amning


Du må ikke amme under behandlingen, da methotrexat går over i mælken. Hvis din læge finder, at fortsat behandling med methotrexat er absolut nødvendig, skal du holde op med at amme.

Frugtbarhed hos mænd

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mindre end 30 mg (15 ml) methotrexat pr. uge. En risiko kan dog ikke udelukkes helt og der findes ingen oplysninger om højere methotrexatdoser. Methotrexat kan være genotoksisk. Det vil sige, at lægemidlet kan forårsage mutationer i generne. Methotrexat kan påvirke produktionen af sædceller, hvilket er forbundet med en risiko for medfødte misdannelser.

Du skal undgå at avle et barn eller donere sæd under behandlingen med methotrexat og mindst seks måneder efter, du har afsluttet behandlingen. Da behandling med methotrexat ved højere doser sædvanligvis anvendt ved kræftbehandling kan forårsage ufrugtbarhed og genetiske mutationer, tilrådes mandlige patienter, der tager mere end 30 mg (15 ml) methotrexat pr. uge, at overveje sæddeponering, før behandling påbegyndes (se også "Advarsler og forsigtighedsregler").

Trafik- og arbejdssikkerhed

 Bemærk: Dette lægemiddel kan påvirke din reaktionsevne og evne til at føre motorkøretøj.

Pakningen er forsynet med en rød advarselstrekant. Det betyder, at Jylamvo kan give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Ved behandling med Jylamvo kan der forekomme bivirkninger såsom træthed eller svimmelhed som følge af påvirkning af centralnervesystemet. Undertiden kan evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner være påvirket. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller svimmel.

Jylamvo indeholder ethylparahydroxybenzoat og natriummethylparahydroxybenzoat

Ethylparahydroxybenzoat (E214) og natriummethylparahydroxybenzoat (E219) kan forårsage allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

3. Sådan skal du tage Jylamvo

Jylamvo bør kun ordineres af læger, der er fortrolige med lægemidlets egenskaber og virkemåde.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Forkert brug af Jylamvo kan medføre svære bivirkninger, herunder dødelige bivirkninger.

Behandlingsvarigheden fastlægges af den behandlende læge. Behandlingen er langvarig, når Jylamvo anvendes mod gigt, svær gigt af ukendt oprindelse hos unge (svær juvenil idiopatisk arthritis), svær psoriasis og svær psoriasisgigt.

Anbefalet dosis

Lægen fastsætter din dosis af Jylamvo alt efter, hvilken sygdom du behandles for, sygdommens sværhedsgrad og din almene helbredstilstand. Overhold dosen nøjagtigt, og følg nøje lægens anvisninger for, hvornår du skal tage lægemidlet.

Dosis ved gigt- og hudsygdomme (RA, JIA, psoriasis og psoriasisgigt)

Jylamvo tages **kun én gang om ugen**. Aftal med lægen, hvilken ugedag det er bedst, at du tager lægemidlet.

Dosering ved leddegigt hos voksne:

Den normale startdosis er 7,5 mg (3,75 ml) én gang om ugen.

Dosering ved psoriasis og psoriasisgigt:

Den normale startdosis er 7,5 mg (3,75 ml) én gang om ugen.

Lægen kan øge dosis, hvis du tåler den anvendte dosis, men den ikke er effektiv.

Lægen vil måske tilpasse din dosis alt efter, hvordan du reagerer på behandlingen, og hvilke bivirkninger du får.

Dosering ved akut lymfoblastær leukæmi (ALL)

Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis du skal have mod din sygdom, og hvornår du skal tage den. Overhold denne dosis meget nøje.

Anvendelse hos børn og unge

Dosis angives i mg/m², og lægen beregner den nødvendige dosis ud fra barnets legemsoverflade (i m²).

Ældre

Da ældre patienter har nedsat lever- og nyrefunktion og mindre reserver af folinsyre, bør ældre patienter have en forholdsvis lav dosis.

Hvordan lægemidlet skal tages

Jylamvo-pakningen indeholder en flaske med lægemiddel med låg, et overgangsstykke (en adaptor) og en hvid doseringssprøjte. Brug altid den medfølgende sprøjte til at tage lægemidlet.

Hvis du som forælder eller omsorgsperson giver lægemidlet, skal du vaske hænder før og efter, at du har givet en dosis. Tør eventuelt spild op med det samme. For at beskytte dig selv skal du bruge engangshandsker, når du håndterer Jylamvo.

Gravide kvinder og kvinder, som planlægger graviditet eller ammer, bør ikke håndtere methotrexat.

Hvis Jylamvo kommer i kontakt med huden, øjnene eller næsen, skal det pågældende område vaskes med vand og sæbe.

Jylamvo anvendes oralt (indtages gennem munden) og er klar til brug.

Bemærk, at den orale opløsning indeholder 2 mg methotrexat pr. 1 ml opløsning, og at doseringssprøjtens skala er i ml, ikke i mg.

Methotrexat kan tages sammen med et måltid eller mellem måltider. Når du har fået din dosis, skal du drikke noget vand og synke det for at sikre, at du har fået hele dosen, og at der ikke er noget methotrexat tilbage i munden.

Følg nedenstående anvisninger for anvendelse af lægemidlet:

1. Der skal bruges engangshandsker ved håndtering.
2. Flasken omrystes.
3. Låget tages af flasken, og overgangsstykket fastgøres forsvarligt oven på flasken.
4. Spidsen af doseringssprøjten trykkes ind i hullet i overgangsstykket.
5. Flasken vendes med bunden i vejret.
6. Sprøjtens stempel trækkes LANGSOMT tilbage, så lægemidlet trækkes fra flasken op i sprøjten, indtil den BREDESTE del af stemplet i den hvide sprøjte er rettet ind efter sprøjtens sorte mærke, der markerer den nødvendige dosis. Der må IKKE måles efter stemplets smalle spids. Er der luftbobler i sprøjten, gentages optrækningen, til boblerne er væk.
7. Flasken vendes til opret stilling, og sprøjten fjernes forsigtigt fra overgangsstykket ved at holde i sprøjtens cylinder, ikke i stemplet.
8. Det kontrolleres, at sprøjten indeholder den korrekte dosis.
9. Patienten skal sidde eller stå, før medicinen gives.
10. Spidsen af sprøjten føres forsigtigt ind i patientens mund, så den er rettet mod indersiden af kinden.
11. Stemplet trykkes langsomt og forsigtigt ind, så medicinen forsigtigt sprøjtes mod indersiden af kinden. Stemplet må IKKE trykkes for hårdt i, og medicinen må ikke sprøjtes mod det bageste af munden eller svælget, da dette kan medføre kvælninganfald. Stemplet trykkes forsigtigt tilbage, indtil det går på plads med et klik.
12. Sprøjten tages ud af patientens mund.
13. Patienten bedes om at synke medicinen og derefter drikke noget vand, så der ikke er noget medicin tilbage i munden.
14. Låget sættes tilbage på flasken med overgangsstykket påsat. Låget skal være tæt lukket.
15. Sprøjten vaskes straks efter brug med friskt, varmt sæbevand og skylles godt efter. Sprøjten skal holdes nede i vandet, og stemplet trækkes ind og ud flere gange, indtil alle spor af lægemidlet er fjernet fra sprøjtens inderside, også spidsen. Stemplet og cylinderen adskilles derefter fra hinanden, og begge vaskes grundigt i det varme sæbevand. De skylles derefter grundigt i KOLDT vand, og overskydende vand rystes af, hvorpå de tørres efter med et rent

papirhåndklæde. Stemplet og cylinderen opbevares i en ren, tør beholder sammen med lægemidlet og samles før næste anvendelse. Alle sprøjtens dele skal være helt tørre, før de anvendes til den næste dosis.

Gentag ovennævnte punkter for hver dosis som anvist af lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har taget for meget Jylamvo

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Jylamvo, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet (og du føler dig utilpas).

Følg lægens anvisninger nøje. Du må aldrig selv ændre dosis.

Har du mistanke om, at du selv (eller en anden) har taget for meget Jylamvo, skal du straks sige det til lægen eller kontakte nærmeste akutmodtagelse. Lægen vil afgøre, om behandling er nødvendig.

En overdosis af methotrexat kan medføre alvorlige reaktioner. Symptomerne på en overdosis kan være blødning, usædvanlig svaghedsfølelse, sår i munden, kvalme, opkastning, sort eller blodig afføring, ophostning af blod, opkastning af blod med kaffegrums-lignende udseende samt nedsat vandladning. Se også pkt. 4 "Bivirkninger".

Tag lægemiddelpakningen med til lægen eller hospitalet. I tilfælde af en overdosis er modgiften calciumfolinat.

Hvis du har glemt at tage Jylamvo

Tag aldrig en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men fortsæt med den ordinerede dosis. Spørg lægen.

Hvis du holder op med at tage Jylamvo

Du må ikke afbryde eller stoppe behandlingen med Jylamvo uden først at have talt med lægen. Har du mistanke om, at du har en svær bivirkning, skal du straks kontakte lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Sig det straks til lægen, hvis du pludseligt får hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævede øjenlåg, ansigt eller læber, udslæt eller kløe (navnlig, hvis der er over hele kroppen).

Kontakt straks lægen, hvis du får nogen af nedenstående bivirkninger:

- problemer med åndedrættet (generel utilpashed, tør irritationshoste, kortåndethed, åndedrætsbesvær, smerter i brystet eller feber)
- ophostning af blod eller blodtilblandet opspyt*
- alvorlig afskalning af huden eller blæredannelse i huden
- usædvanlig blødning (herunder blodigt opkast), blå mærker eller næseblod
- kvalme, opkastning, ubehag i maven eller svær diarré
- sår i munden
- sort eller tjærelignende afføring
- blod i urinen eller afføringen
- små røde pletter på huden
- feber, ondt i halsen, influenzalignende symptomer
- gulfarvning af huden (ikterus) eller mørk urin

- smertefuld eller besværet vandladning
- tørst og/eller hyppig vandladning
- krampeanfald
- bevidstløshed
- sløret eller nedsat syn
- udpræget træthed
- *er indberettet ved anvendelse af methotrexat hos patienter med underliggende reumatologisk sygdom

Derudover er følgende bivirkninger rapporteret:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- appetitløshed, kvalme, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, en betændelseslignende reaktion (inflammation) og sår i munden og svælget
- blodprøver, der viser forhøjede leverenzzymer

Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- infektioner
- nedsat antal hvide og/eller røde blodlegemer og/eller blodplader (leukocytopeni, anæmi, trombocytopeni)
- hovedpine, træthed, svimmelhed
- lungebetændelse med tør hoste, kortåndethed og feber
- diarré
- hududslæt, hudrødme og hudklø

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- lymfom (knude i lysken eller armhulen ledsaget af rygsmerter, vægttab eller nattesved)
- svære allergiske reaktioner
- sukkersyge (diabetes)
- depression
- svimmelhed, forvirring, kramper
- beskadigelse af lungerne
- sår og blødning i mave-tarm-kanalen
- leversygdomme, nedsat proteinindhold i blodet
- nældefeber, hudreaktion på stærk lyspåvirkning, brun misfarvning af huden, hårtab, øget antal gigtknuder, helvedesild, smertefuld psoriasis, langsom sårheling
- led- eller muskelsmerter, knogleskørhed (osteoporose)
- nyresygdom, inflammation eller sår i blæren (eventuelt med blod i urinen), smerter ved vandladning
- inflammation og sår i skeden

Sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 1 000 behandlede):

- blodsygdom karakteriseret ved meget store røde blodlegemer (megaloblastisk anæmi)
- humørsvingninger
- afmatning ved bevægelser, kan være begrænset til venstre eller højre side af kroppen
- svære synsforstyrrelser
- betændelse i hjertesækken, væskeansamling i hjertesækken
- lavt blodtryk, blodpropper
- betændelse i mandlerne (tonsillitis), vejrtrækningsstop, astma
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), inflammation i mave-tarmkanalen, blodig afføring, betændte gummer, fordøjelsesbesvær
- akut leverbetændelse (hepatitis)
- misfarvede negle, akne, røde eller violette pletter som følge af karblødning

- forværring af psoriasis ved UV-behandling
- hudforandringer, der ligner solskoldning eller hudirritation efter strålebehandling (stråle dermatitis)
- knoglebrud
- nyresvigt, nedsat eller manglende urinproduktion, unormal koncentration af elektrolytter (salte) i blodet
- nedsat dannelse af sædceller, menstruationsforstyrrelser

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10 000 behandlede):

- systemiske virus-, svampe- eller bakterie-infektioner,
- alvorlig knoglemarvslidelse (anæmi), hævede lymfekirtler
- overdreven vækst af hvide blodlegemer (lymfoproliferative lidelser)
- søvnløshed
- smerter, muskelsvaghed, smagsforstyrrelser (metalsmag), hjernehindebetændelse resulterende i lammelse eller opkastning og en stikkende og prikkende fornemmelse i arme og ben
- nedsat bevægelighed i de muskler, der bruges ved tale, talebesvær, sproglige forstyrrelser, søvnløshed eller træthed, følelse af forvirring, usædvanlige fornemmelser i hovedet, hævelse i hjernen, ringen for ørerne
- røde øjne, beskadigelse af øjets nethinde
- væskeansamling i lungerne, lungeinfektioner
- opkastning af blod, svære komplikationer i mave-tarm-kanalen
- leversvigt
- betændelse i fingerneglene, løsning af neglen fra neglelejet, bylder, udvidelse af de små blodkar, beskadigelse af blodkarrene i huden, allergisk inflammation i blodkarrene
- protein i urinen
- nedsat kønsdrift, rejsningsproblemer, udflåd fra skeden, ufrugtbarhed, forstørrede bryster hos mænd (gynækomasti)
- feber

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

- sygelig ændring af den hvide substans i hjernen (leukoencefalopati)
- blødninger
- blødning i lungerne*
- knogleskade i kæben (sekundært til overdreven vækst af hvide blodlegemer)
*er indberettet ved anvendelse af methotrexat hos patienter med underliggende reumatologisk sygdom.

Methotrexat kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer og derved svække immunforsvaret.

Kontakt straks lægen, hvis du får tegn på en infektion, såsom feber eller klar forværring af din generelle helbredstilstand, eller feber med lokale tegn på en infektion såsom ondt i halsen/halsbetændelse, betændelse i munden eller problemer med vandladningen. Du vil få taget en blodprøve for at kontrollere, om der er et fald i antallet af hvide blodlegemer (agranulocytose). Det er vigtigt, at du oplyser lægen om den medicin, du får.

Methotrexat kan medføre alvorlige (undertiden livstruende) bivirkninger. Lægen vil derfor tage blodprøver for at kontrollere, om der er ændringer (såsom lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal blodplader, svulster i lymfeknuder (lymfomer) eller nyrenes eller leverens funktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du får bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale indberetningssystem, der er anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Dette lægemiddel skal opbevares utilgængeligt for børn, helst i aflåst skab. Utilsigtet indtagelse kan være dødelig for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Flasken skal være tæt tillukket for at beskytte lægemidlet mod ødelæggelse og for at nedsætte risikoen for utilsigtet spild.

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes 3 måneder efter, flasken er åbnet første gang.

Ikke anvendt lægemiddel og affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler – spørg på apoteket.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jylamvo indeholder:

Aktivt stof: methotrexat. En ml opløsning indeholder 2 mg methotrexat.

Øvrige indholdsstoffer: macrogol 400, glycerol, orangearoma, sucralose, ethylparahydroxybenzoat (E214), natriummethylparahydroxybenzoat (E219), citronsyre, trinatriumcitrat, rensset vand. Se pkt. 2 "Jylamvo indeholder ethylparahydroxybenzoat og natriummethylparahydroxybenzoat".

Udseende og pakningsstørrelser

Jylamvo er en klar, gul opløsning. Det leveres i en brun glasflaske, der indeholder 60 ml opløsning og har børnesikkert låg. Hver pakning indeholder en flaske, et overgangstykke (adaptor) og en hvid doseringssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.