

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jylamvo 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 2 mg Methotrexat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein ml Lösung enthält 2 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,2 mg Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jylamvo ist zur Anwendung für die folgenden Indikationen vorgesehen:

Bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen

- Aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten.
- Polyarthritische Formen einer schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren, wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend war.
- Schwere therapieresistente beeinträchtigende Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Behandlungsformen wie Phototherapie, Psoralen plus UV-A (PUVA) und Retinoide anspricht, sowie schwere Psoriasisarthritis bei erwachsenen Patienten.

In der Onkologie

- Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkungsweise haben

Dosierung

Rheumatologische und dermatologische Erkrankungen

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Jylamvo (Methotrexat)

Jylamvo (Methotrexat) darf zur Therapie von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen **nur einmal wöchentlich** eingenommen werden. Eine fehlerhafte Dosierung von Jylamvo (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung festlegen.

Dosis und die Dauer der Behandlung werden individuell auf Grundlage des Krankheitsbildes des Patienten und der Verträglichkeit von Methotrexat festgelegt. Die Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis, schwerer JIA, schwerer Psoriasis vulgaris und schwerer Psoriasisarthritis ist eine Langzeitbehandlung.

Eine wöchentliche Dosis von 25 mg (12,5 ml) sollte nicht überschritten werden. Dosen von mehr als 20 mg (10 ml) pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen.

Eine gleichzeitige Folsäure-Supplementierung von 5 mg zweimal wöchentlich (mit Ausnahme des Tages der Einnahme) ist zusätzlich angezeigt.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg (3,75 ml) Methotrexat einmal wöchentlich. Je nach individueller Krankheitsaktivität und Verträglichkeit beim Patienten kann die Dosis schrittweise um 2,5 mg (1,25 ml) pro Woche erhöht werden.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist nach etwa 4-8 Wochen zu erwarten. Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden. Nach dem Absetzen der Behandlung können die Symptome wieder auftreten.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis

Patienten mit JIA sind stets an ein rheumatologisches Zentrum zu verweisen, das auf die Behandlung von Kindern/Jugendlichen spezialisiert ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg bis 15 mg (5 ml bis 7,5 ml)/m² Körperoberfläche (KOF) pro Woche. Bei therapierefraktären Fällen kann die wöchentliche Dosis auf 20 mg (10 ml)/m² KOF pro Woche erhöht werden. Wenn die Dosis erhöht wird, sind jedoch häufigere Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit schweren Formen von Psoriasis vulgaris und bei erwachsenen Patienten mit Psoriasisarthritis

Es wird empfohlen, eine Woche vor Therapiebeginn eine Testdosis von 2,5 mg bis 5 mg (1,25 ml bis 2,5 ml) anzuwenden, um frühzeitig auftretende unerwünschte Reaktionen nachzuweisen. Bei unveränderten Laborparametern eine Woche später kann die Therapie eingeleitet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg (3,75 ml) Methotrexat einmal wöchentlich. Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, sollte aber im Allgemeinen eine wöchentliche Dosis von 25 mg Methotrexat nicht überschreiten. Die übliche Dosis beträgt 10 mg bis 25 mg (5 ml bis 12,5 ml) einmal wöchentlich. Dosen über 20 mg (10 ml) pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität verbunden sein, insbesondere mit Knochenmarkdepression.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist im Allgemeinen nach etwa 4-8 Wochen zu erwarten. Wenn das gewünschte therapeutische Ergebnis erreicht wurde, sollte die Dosis schrittweise auf die geringstmögliche noch wirksame Erhaltungsdosis reduziert werden.

Am geplanten Tag der Einnahme kann die gesamte wöchentliche Dosis auf einmal oder aufgeteilt in 2 bis 3 Dosen eingenommen werden. In jedem Fall wird die Dosis nur einmal wöchentlich eingenommen.

Onkologie

Dosierung bei akuter lymphatischer Leukämie

Niedrig dosiertes Methotrexat wird zur Erhaltungstherapie von ALL bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen im Rahmen komplexer Behandlungsschemata in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet. Die Behandlung sollte gemäß den aktuellen Therapieprotokollen erfolgen.

Im Allgemeinen liegen die akzeptierten Einzeldosen im Bereich von 20 mg bis 40 mg (10 ml bis 20 ml)/m² Körperoberfläche.

Wenn Methotrexat in Kombination mit Chemotherapie-Schemata angewendet wird, sollte die Dosis unter Berücksichtigung überlappender Toxizitäten der anderen Arzneimittel bestimmt werden.

Höhere Dosierungen sollten parenteral angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Methotrexat ist bei Kindern und Jugendlichen mit Vorsicht anzuwenden. Bei der Behandlung sollten aktuelle veröffentlichte Therapieprotokolle für Kinder eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosen basieren in der Regel auf der KOF des Patienten, und die Erhaltungstherapie ist eine langfristige Behandlung.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Methotrexat ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis ist für Patienten mit rheumatoider Arthritis, juveniler Arthritis, Psoriasis und Psoriasisarthritis wie folgt anzupassen. Für die onkologische Indikation sind ebenfalls die Empfehlungen in veröffentlichten Protokollen anzuwenden.

Kreatinin-Clearance (ml/Min.)	% der anzuwendenden Dosis
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo darf nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Methotrexat ist bei Patienten mit signifikanter bestehender oder früherer Lebererkrankung, wenn überhaupt, mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn die Lebererkrankung auf Alkohol zurückzuführen ist. Wenn der Bilirubinwert > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) beträgt, darf Methotrexat nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) sollte wegen der altersbedingten reduzierten Leber- und Nierenfunktion sowie der geringeren Folsäure-Reserven eine Dosisreduktion erwogen werden. Darüber hinaus wird eine engmaschige Überwachung von Patienten auf mögliche frühe Anzeichen einer

Toxizität empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8 und 5.2).

Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (Pleuraergüsse, Aszites)

Da die Halbwertszeit von Methotrexat bei Patienten mit pathologischen Flüssigkeitsansammlungen um das Vierfache verlängert sein kann, ist es unter Umständen notwendig, die Dosis zu reduzieren und in manchen Fällen sogar Methotrexat abzusetzen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Das Ausmaß der Dosisreduzierung sollte im Einzelfall bestimmt werden.

Art der Anwendung

Jylamvo ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Das Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Lösung ist gebrauchsfertig. Sie muss mit etwas Wasser geschluckt werden, um etwaige Methotrexat-Rückstände aus der Mundhöhle zu entfernen.

Zur genauen Abmessung der verordneten Dosis wird eine 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bereitgestellt (siehe Packungsbeilage).

Wenn die orale Anwendung unwirksam ist, ist eine Umstellung auf eine parenterale Darreichungsform angezeigt. Hierbei kann Methotrexat intramuskulär oder subkutan angewendet werden; dies wird bei Patienten empfohlen, die bei oraler Anwendung von Methotrexat eine unzureichende Resorption aufweisen oder die die orale Anwendung nicht gut vertragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], siehe Abschnitt 4.2)
- Alkoholabusus
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min., siehe Abschnitt 4.2)
- Vorbestehende Erkrankungen des Blutes, wie z. B. Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie
- Immundefizienz
- Schwere, akute oder chronische Infektionen, wie z. B. Tuberkulose und HIV
- Stomatitis, Geschwüre in der Mundhöhle und bekannte aktive gastrointestinale Ulzera
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen

Zusätzlich für nicht-onkologische Anwendungsgebiete

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Methotrexat je ml Lösung; die Applikationsspritze ist in ml und nicht in mg skaliert. Es ist darauf zu achten, dass das korrekte Dosiervolumen verordnet wird. Patienten mit rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen müssen deutlich darauf hingewiesen werden, dass das Arzneimittel nur einmal wöchentlich und nicht täglich eingenommen werden darf. Die falsche Anwendung von Methotrexat kann zu schweren und sogar tödlichen Nebenwirkungen führen. Das medizinische Fachpersonal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

Der Verordner sollte den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung festlegen.

Der Verordner sollte sicherstellen, dass die Patienten verstanden haben, dass Jylamvo (Methotrexat) nur einmal wöchentlich eingenommen werden darf.

Patienten sollten unterwiesen werden, dass es wichtig ist, dieses Arzneimittel nur einmal wöchentlich einzunehmen.

Patienten müssen während der Therapie angemessen überwacht werden, damit Anzeichen für mögliche toxische Effekte oder Nebenwirkungen ohne Verzögerung erkannt und bewertet werden können. Dementsprechend sollte Methotrexat nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die Kenntnisse und Erfahrung in der Therapie mit Antimetaboliten haben.

Nach vorangegangener Strahlentherapie (insbesondere des Beckens), bei funktioneller Beeinträchtigung des blutbildenden Systems (z. B. nach vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie), bei einem beeinträchtigten allgemeinen Gesundheitszustand sowie bei älteren Patienten und sehr jungen Kindern ist eine besonders strenge Überwachung des Patienten angezeigt. Wegen des Risikos schwerer oder sogar tödlicher toxischer Reaktionen müssen die Patienten vom behandelnden Arzt umfassend über die bestehenden Risiken (einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome einer Toxizität) und die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unverzüglich den Arzt kontaktieren müssen, wenn Symptome einer Überdosierung auftreten und dass die Symptome der Überdosierung überwacht werden müssen (einschließlich regelmäßiger Laboruntersuchungen).

Dosen von mehr als 20 mg (10 ml) pro Woche können mit einem beträchtlichen Anstieg der Toxizität, vor allem mit einer Knochenmarkdepression, einhergehen.

Da die Ausscheidung von Methotrexat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verzögert ist, sollten diese Patienten mit besonderer Vorsicht und lediglich mit geringen Methotrexat-Dosen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Methotrexat ist bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung, wenn überhaupt, mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn die Lebererkrankung auf Alkohol zurückzuführen ist/war.

Fertilität

Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung eine Beeinträchtigung der Fertilität, Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht und während der Behandlung die Spermatogenese und Oogenese beeinträchtigt. Diese Wirkungen scheinen nach dem Absetzen der Therapie reversibel zu sein.

Teratogenität – Reproduktionsrisiko

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Abort und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6). In nicht-onkologischen Indikationen muss vor der Anwendung von Jylamvo eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und mindestens sechs Monate lang danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt 4.6.

Empfohlene Untersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Erholungsphase

Es muss ein vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin und Serumalbumin erstellt werden. Außerdem müssen eine Röntgenaufnahme des Thorax und Nierenfunktionstests durchgeführt werden. Wenn klinisch angezeigt, sollten Tuberkulose und Hepatitis B und C ausgeschlossen werden.

Während der Therapie

Die folgenden Untersuchungen müssen in den ersten zwei Wochen wöchentlich, im nächsten Monat alle zwei Wochen, in den nächsten sechs Monaten je nach Leukozytenzahl und Stabilität des Patienten mindestens einmal im Monat und dann mindestens alle drei Monate durchgeführt werden.

Häufigere Kontrolluntersuchungen sollten beim Erhöhen der Dosis erwogen werden. Insbesondere ältere Patienten sollten in kurzen Abständen auf frühe Anzeichen einer Toxizität untersucht werden

(siehe Abschnitt 4.2).

- Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens auf Schleimhautveränderungen.
- Großes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten. Eine durch Methotrexat verursachte hämatopoetische Suppression kann abrupt und bei scheinbar sicheren Dosierungen auftreten. Bei jeglichem deutlichen Abfall der Anzahl an Leukozyten oder Thrombozyten muss die Behandlung umgehend beendet und eine geeignete unterstützende Therapie durchgeführt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, alle Anzeichen und Symptome für eine Infektion Ihrem Arzt zu melden. Bei Patienten, die gleichzeitig hämatotoxische Arzneimittel wie z. B. Leflunomid anwenden, müssen Blutbild und Thrombozyten engmaschig überwacht werden.
- Leberfunktionstests - Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Auftreten von Lebertoxizität geschenkt werden. Wenn in Leberfunktionstests oder bei einer Leberbiopsie Anomalien vorliegen oder während der Therapie auftreten, sollte die Behandlung nicht begonnen bzw. sollte sie abgesetzt werden. Solche Anomalien sollten sich innerhalb von zwei Wochen normalisieren; danach kann die Behandlung nach Ermessen des Arztes wieder aufgenommen werden.

Bestimmung der Leberenzyme im Serum Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen auf das Zwei- bis Dreifache des Normalwertes tritt bei 13 % bis 20 % der Patienten auf. Anhaltende Anomalien der Leberenzyme und/oder eine Abnahme des Serumalbumins können Anzeichen für eine schwere Hepatotoxizität sein. Bei rheumatologischen Indikationen gibt es keine Hinweise, die die Durchführung von Leberbiopsien zur Überwachung der Hepatotoxizität unterstützen. Bei Psoriasis-Patienten ist die Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor und während der Therapie umstritten.

Es bedarf weiterer Forschungen, um zu zeigen, ob fortlaufende Leberfunktionstests oder Bestimmungen des Propeptids von Kollagen Typ III die Hepatotoxizität ausreichend ermitteln können. Die Bewertung sollte zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren unterscheiden. Zu den Risikofaktoren gehören vorausgehender exzessiver Alkoholkonsum, anhaltend erhöhte Leberenzymwerte, Lebererkrankungen in der Anamnese, Familienanamnese einer erblichen Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, frühere signifikante Exposition gegenüber hepatotoxischen Arzneimitteln oder Chemikalien und längerfristige Methotrexat-Therapie oder Kumulativdosen von 1,5 g oder mehr.

Im Falle eines konstanten Anstiegs der Leberenzyme sollten ein Herabsetzen der Dosis oder das Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Wegen der potenziell toxischen Auswirkungen auf die Leber sollten zusätzliche hepatotoxische Arzneimittel während der Behandlung mit Methotrexat nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist *zwingend notwendig*. Der Konsum von Alkohol sollte vermieden oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine engmaschigere Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten durchgeführt werden, die gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel anwenden (z. B. Leflunomid). Dies ist auch bei gleichzeitiger Anwendung von hämatotoxischen Arzneimitteln in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ist besondere Vorsicht geboten, da sich in Einzelfällen während der Methotrexat-Therapie ohne Anstieg der Transaminase-Werte eine Leberzirrhose entwickelt hat.

- Die Nierenfunktion muss durch Nierenfunktionstests und Urinuntersuchungen überwacht werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel erhöht ist, sollte die Dosis reduziert werden. Wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/Min. beträgt, sollte keine Methotrexat-Therapie erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Die Behandlung mit mäßig hohen und hohen Dosen Methotrexat sollte bei Urin-pH-Werten von weniger als 7,0 nicht eingeleitet werden. Die Alkalisierung des Urins muss mindestens in den

ersten 24 Stunden nach Beginn der Anwendung von Methotrexat durch regelmäßige Kontrollen des pH-Werts geprüft werden (Wert von mindestens 6,8).

- Untersuchung der Atemwege - Patienten müssen auf Symptome einer Lungenfunktionsstörung überwacht werden, und bei Bedarf sind Lungenfunktionstests durchzuführen. Lungenbezogene Symptome (insbesondere ein trockener, unproduktiver Husten) oder eine nicht-spezifische Pneumonitis, die während der Behandlung mit Methotrexat auftritt, können Anzeichen einer potenziell gefährlichen Schädigung sein und erfordern das Absetzen der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung. Obwohl das Erkrankungsbild variabel ist, leiden die Patienten mit durch Methotrexat verursachten Lungenerkrankungen typischerweise an Fieber, Husten, Dyspnoe oder Hypoxämie. Um eine Infektion ausschließen zu können, muss ein Thoraxröntgen durchgeführt werden. Eine akute oder chronische interstitielle Pneumonie, oft in Verbindung mit Bluteosinophilie, kann auftreten, und es wurde über Todesfälle berichtet. Patienten müssen über das Risiko einer Pneumonie aufgeklärt und aufgefordert werden, unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie einen anhaltenden Husten oder eine anhaltende Dyspnoe entwickeln.

Außerdem wurde von pulmonaler alveolärer Blutung bei der Anwendung von Methotrexat bei rheumatologischen und ähnlichen Indikationen berichtet. Dieses Ereignis kann auch mit Vaskulitis und anderen Komorbiditäten in Verbindung stehen. Es sollte eine sofortige Untersuchung in Betracht gezogen werden, wenn Verdacht auf eine pulmonale alveoläre Blutung besteht, um die Diagnose zu bestätigen.

Die Methotrexat-Behandlung muss bei Patienten mit pulmonalen Symptomen abgebrochen werden, und eine sofortige Untersuchung (einschließlich Thoraxröntgen) muss durchgeführt werden, um eine Infektion und Tumoren auszuschließen. Wenn der Verdacht auf eine durch Methotrexat verursachte Lungenerkrankung besteht, sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet und die Behandlung mit Methotrexat nicht wieder aufgenommen werden.

Pulmonale Symptome erfordern eine rasche Diagnose und das Absetzen der Methotrexat-Therapie. Durch Methotrexat hervorgerufene Lungenerkrankungen wie Pneumonitis können akut und zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten, sind nicht immer vollständig reversibel und wurden bereits bei allen Dosierungen beobachtet (einschließlich niedriger Dosen von 7,5 mg [3,75 ml]/Woche).

Während der Behandlung mit Methotrexat können opportunistische Infektionen auftreten, einschließlich Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, die auch tödlich verlaufen können. Wenn bei einem Patienten pulmonale Symptome auftreten, sollte die Möglichkeit einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

Besondere Aufmerksamkeit ist auch erforderlich bei vorhandenen inaktiven chronischen Infektionen (z. B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C), da diese Infektionen möglicherweise aktiviert werden können.

Nierenfunktionsstörung und Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung

Da Methotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind im Falle einer Nierenfunktionsstörung erhöhte Konzentrationen zu erwarten, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Wenn eine Nierenfunktionsstörung möglich ist (z. B. bei älteren Patienten), muss die Überwachung in kürzeren Intervallen erfolgen. Dies trifft besonders dann zu, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die die Ausscheidung von Methotrexat beeinträchtigen, eine Nierenschädigung verursachen (z. B. NSAR) oder möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese führen. Wenn Risikofaktoren vorliegen, wie z. B. Nierenfunktionsstörungen einschließlich leichter Niereninsuffizienz, wird die gemeinsame Anwendung mit NSAR nicht empfohlen. Dehydratation kann ebenfalls die Toxizität von Methotrexat verstärken.

(Siehe Überwachung der Nierenfunktion.)

Immunsystem

Aufgrund seiner Wirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat die Impfantwort beeinträchtigen und die Ergebnisse immunologischer Tests beeinflussen. Es darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen.

Maligne Lymphome

Bei Patienten, die Methotrexat in niedriger Dosierung erhalten, können maligne Lymphome auftreten. In diesem Fall muss die Therapie abgesetzt werden. Wenn sich die Lymphome nicht spontan wieder zurückbilden, muss eine zytotoxische Behandlung eingeleitet werden.

Pleuraergüsse oder Aszites

Pleuraergüsse und Aszites müssen vor Beginn der Behandlung mit Methotrexat drainiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen, die zu Dehydratation führen, wie z. B. Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis

Erkrankungen, die zu Dehydratation führen, wie z. B. Erbrechen, Diarrhö oder Stomatitis, können die Toxizität aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern. In diesem Fall muss die Behandlung mit Methotrexat bis zum Verschwinden der Symptome abgesetzt werden.

Es ist wichtig, erhöhte Wirkstoffspiegel innerhalb von 48 Stunden nach der Therapie zu bestimmen, da es sonst zu einer irreversiblen Methotrexat-Toxizität kommen kann.

Diarrhö und Stomatitis ulcerosa können Anzeichen toxischer Wirkungen sein und erfordern ein Absetzen der Behandlung; anderenfalls kann es zu hämorrhagischer Enteritis und Darmperforation mit Todesfolge kommen. Nach Auftreten von Hämatemesis, schwarz gefärbtem Stuhl oder blutigem Stuhl muss die Behandlung abgesetzt werden.

Folsäure-Supplementierung

Wenn eine akute Methotrexat-Toxizität auftritt, benötigen Patienten unter Umständen eine Behandlung mit Folsäure. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis kann durch eine Supplementierung mit Folsäure oder Folinsäure die Toxizität von Methotrexat (z. B. gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Alopezie und erhöhte Leberenzymwerte) reduziert werden.

Vor der Einleitung einer Folsäure-Supplementierung empfiehlt es sich insbesondere bei Erwachsenen über 50 Jahren, die Vitamin-B12-Spiegel zu überprüfen, da die Einnahme von Folsäure ein Vitamin-B12-Defizit verdecken kann.

Vitaminpräparate

Vitaminpräparate oder andere Produkte, die Folsäure, Folinsäure oder deren Derivate enthalten, können die Wirksamkeit von Methotrexat herabsetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Dermatitis und Sonnenbrand

Durch Strahlung verursachte Dermatitis und Sonnenbrand können während der Methotrexat-Therapie wieder auftreten („Recall“-Reaktionen). Psoriatische Läsionen können sich während UV-Bestrahlung und gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat verschlimmern.

Hauttoxizität

Über das Auftreten schwerer, gelegentlich tödlich verlaufender Hautreaktionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) oder Stevens-Johnson-Syndrom, wurde nach einmaliger oder mehrmaliger Gabe von Methotrexat berichtet.

Enzephalopathie/Leukenzephalopathie

Da bei Krebspatienten, die mit Methotrexat behandelt wurden, Fälle von Enzephalopathie/Leukenzephalopathie aufgetreten sind, kann dies auch für Patienten mit nicht-onkologischen Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

Warnhinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219) und Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214). Diese können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen..

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko einer Wechselwirkung zwischen NSAR und Methotrexat sollte bei Patienten mit niedriger Methotrexat-Dosierung, insbesondere bei beeinträchtigter Nierenfunktion, in Betracht gezogen werden. Wenn eine kombinierte Behandlung notwendig ist, sollten das Blutbild und die Nierenfunktion überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn NSAR und Methotrexat innerhalb von 24 Stunden angewendet werden, da in diesem Fall der Methotrexat-Plasmaspiegel ansteigen kann und damit die Toxizität erhöht ist. Tierversuche ergaben, dass die Verabreichung von NSAR einschließlich Salicylsäure eine Verringerung der tubulären Methotrexat-Sekretion zur Folge hatte und dementsprechend dessen toxische Wirkungen verstärkte. In klinischen Studien, bei denen NSAR und Salicylsäure als Begleitmedikation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis angewendet wurden, wurde jedoch keine Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit solchen Arzneimitteln kann während der Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat fortgesetzt werden, sofern eine engmaschige medizinische Überwachung gewährleistet ist.

Patienten, die während der Therapie mit Methotrexat potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z. B. Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin und Retinoide) einnehmen, sollten engmaschig auf erhöhte Hepatotoxizität überwacht werden. Während der Behandlung mit Methotrexat sollte der Konsum von Alkohol vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Regelmäßiger Alkoholkonsum und die Anwendung von zusätzlichen hepatotoxischen Arzneimitteln erhöhen die Wahrscheinlichkeit hepatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat.

Die Anwendung zusätzlicher hämatotoxischer Arzneimittel (z. B. Metamizol) erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender hämatotoxischer Nebenwirkungen von Methotrexat.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Methotrexat, Antikonvulsiva (reduzierter Serumspiegel von Methotrexat) und 5-Fluoruracil (erhöhte Halbwertszeit von 5-Fluoruracil) müssen beachtet werden.

Salicylate, Phenylbutazon, Diphenylhydantoin (= Phenytoin), Barbiturate, Tranquilizer, orale Kontrazeptiva, Tetrazykline, Amidopyrin-Derivate, Sulfonamide, Thiaziddiuretika, orale Hypoglykämika, Doxorubicin und p-Aminobenzoesäure verdrängen Methotrexat aus seiner Bindung an Serumalbumin und erhöhen dadurch die Bioverfügbarkeit und somit auch die Toxizität (indirekte Dosiserhöhung).

Auch Probenecid und schwache organische Säuren können die tubuläre Sekretion von Methotrexat reduzieren und dadurch ebenfalls eine indirekte Erhöhung der Dosis bewirken.

Antibiotika wie Penicillin, Glycopeptide, Sulfonamide, Ciprofloxacin und Cefalotin können in Einzelfällen die renale Clearance von Methotrexat verringern, was zu einer erhöhten Serumkonzentration von Methotrexat mit gleichzeitiger hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität führen kann.

Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht-resorbierbare Breitbandantibiotika können die intestinale Resorption von Methotrexat verringern oder den enterohepatischen Kreislauf durch Hemmung der intestinalen Flora oder Unterdrückung des bakteriellen Metabolismus stören.

Bei (vorangegangener) Therapie mit Arzneimitteln, die Nebenwirkungen auf das Knochenmark haben können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Pyrimethamin) muss das Risiko von Störungen der Hämatopoese beachtet werden.

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die einen Folsäuremangel verursachen können (z. B. Sulfonamide, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), kann zu einer erhöhten Toxizität von Methotrexat führen. Dementsprechend ist bei Patienten mit einem bereits bestehenden Folsäuremangel besondere

Vorsicht angebracht.

Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Folsäure enthalten, oder Vitaminpräparaten, die Folsäure oder deren Derivate enthalten, die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen.

Die Kombination von Methotrexat und Sulfasalazin kann die Wirkung von Methotrexat erhöhen, da Sulfasalazin zu einer Hemmung der Folsäure-Synthese führt. Dies kann zu einem erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen führen, was aber im Rahmen mehrerer Studien nur bei einzelnen Patienten beobachtet werden konnte.

Ciclosporin kann die Wirksamkeit und Toxizität von Methotrexat verstärken. Bei Anwendung dieser Kombination besteht das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression zusammen mit einer Lymphoproliferation.

Die Anwendung von Distickstoffmonoxid (Lachgas) verstärkt die Wirkung von Methotrexat auf den Folatstoffwechsel und führt zu verstärkter Toxizität wie z. B. schwerer, unvorhersehbarer Myelosuppression, Stomatitis und bei intrathekaler Gabe zu Neurotoxizität. Auch wenn dieser Effekt durch die Gabe von Kalziumfolinat gemildert werden kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Distickstoffmonoxid vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol oder Pantoprazol kann zu Wechselwirkungen führen: die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Omeprazol hat zu einer verzögerten renalen Elimination von Methotrexat geführt. In einem Fall wurde bei der Kombination von Methotrexat mit Pantoprazol die renale Ausscheidung des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat gehemmt, und Myalgie sowie Schüttelfrost traten auf.

Die Anwendung von Procarbazin während einer hoch dosierten Methotrexat-Therapie erhöht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.

Übermäßiger Genuss koffein- oder theophyllinhaltiger Getränke (Kaffee, koffeinhaltige Getränke, schwarzer Tee) sollte während der Methotrexat-Therapie vermieden werden, da es über eine mögliche Wechselwirkung zwischen Methotrexat und Methylxanthinen an den Adenosinrezeptoren zu einer Reduzierung der Wirkung von Methotrexat kommen kann.

Die kombinierte Therapie von Methotrexat und Leflunomid kann das Risiko einer Panzytopenie erhöhen.

Insbesondere bei orthopädischen Eingriffen, bei denen die Anfälligkeit für eine Infektion hoch ist, muss eine Kombination von Methotrexat mit immunmodulierenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewandt werden.

Colestyramin kann die nicht-renale Elimination von Methotrexat durch Störung des enterohepatischen Kreislaufs erhöhen.

Eine mögliche verzögerte Elimination von Methotrexat sollte bei einer Kombination mit anderen Zytostatika berücksichtigt werden.

Eine Strahlentherapie während der Methotrexat-Therapie kann das Nekrosierisiko in Weichteilgewebe oder Knochen erhöhen.

Methotrexat kann die Theophyllin-Clearance verringern. Bei gleichzeitiger Methotrexat-Therapie sollte deswegen der Serumspiegel von Theophyllin überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Mercaptopurin und Methotrexat kann, möglicherweise aufgrund einer Hemmung der Metabolisierung von Mercaptopurin, die Bioverfügbarkeit von Mercaptopurin erhöhen.

In Anbetracht seiner möglichen Auswirkungen auf das Immunsystem kann Methotrexat Impf- und Testergebnisse (immunologische Verfahren zur Bewertung der Immunreaktion) verfälschen. Während der Methotrexat-Therapie darf keine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Vor Therapiebeginn müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko für Fehlbildungen im Zusammenhang mit Methotrexat aufgeklärt werden, und das Bestehen einer Schwangerschaft ist durch geeignete Maßnahmen wie z. B. einem Schwangerschaftstest sicher auszuschließen. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Ermessen (z. B. nach einer Unterbrechung der Verhütung) wiederholt werden. Patientinnen im gebärfähigen Alter sind zu Schwangerschaftsverhütung und -planung zu beraten.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat im Samen auftritt. Tierexperimentelle Studien haben eine Genotoxizität von Methotrexat gezeigt, weshalb das Risiko von genotoxischen Wirkungen auf Samenzellen nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Erfahrungen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition gegenüber niedrig dosiertem Methotrexat (weniger als 30 mg [15 ml]/Woche). Die vorliegenden Daten zu höheren Dosierungen reichen nicht aus, um die Risiken für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition abzuschätzen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird sexuell aktiven Männern oder ihren weiblichen Partnern empfohlen, während der Behandlung des Mannes und bis mindestens 6 Monate nach dem Absetzen von Methotrexat eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer dürfen während der Therapie und bis 6 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Methotrexat keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Methotrexat in nicht-onkologischen Indikationen ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls es während oder innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung mit Methotrexat zu einer Schwangerschaft kommt, sollte eine medizinische Beratung bezüglich des Risikos von gesundheitsschädlichen Wirkungen der Behandlung für das Kind erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Fötus durchgeführt werden. In tierexperimentellen Studien hat Methotrexat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Methotrexat beim Menschen eine teratogene Wirkung hat; es wurde berichtet, den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder kongenitale Anomalien zu verursachen (z. B. kraniofazial, kardiovaskulär, im zentralen Nervensystem und an den Extremitäten).

Methotrexat ist beim Menschen stark teratogen und eine Exposition während der Schwangerschaft birgt ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, intrauterine Wachstumseinschränkungen und kongenitale Fehlbildungen.

- Spontanaborte wurden von 42,5 % der schwangeren Frauen berichtet, die eine Behandlung mit niedrig dosiertem (weniger als 30 mg [15 ml]/Woche) Methotrexat erhalten hatten, im Vergleich zu 22,5 % der Patientinnen mit gleicher Krankheit, die andere Arzneimittel als Methotrexat erhielten.
- Schwere Geburtsfehler traten bei 6,6 % der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft eine Behandlung mit niedrig dosiertem (weniger als 30 mg [15 ml]/Woche) Methotrexat erhielten, im Vergleich zu ca. 4 % der Lebendgeburten von Patientinnen mit gleicher Krankheit, die andere Arzneimittel als Methotrexat erhielten.

Es liegen nur unzureichende Daten zur Methotrexatexposition während der Schwangerschaft in höheren Dosierungen als 30 mg (15 ml)/Woche vor, es sind jedoch höhere Raten an Spontanaborten und kongenitalen Fehlbildungen zu erwarten, insbesondere bei Dosierungen, die bei onkologischen Indikationen üblich sind.

War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

Bei Anwendung in onkologischen Indikationen sollte Methotrexat nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, insbesondere nicht im ersten Drittel der Schwangerschaft. Der Nutzen der Behandlung muss in jedem Einzelfall gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen werden. Wenn das Arzneimittel in der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Einnahme von Methotrexat schwanger wird, sollte die Patientin auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Da Methotrexat in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität vermindern. Es wurde berichtet, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö verursacht. Diese Wirkungen scheinen in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Therapie reversibel zu sein. In onkologischen Indikationen wird Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, geraten, möglichst noch vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle zu konsultieren. Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen, bevor sie mit der Therapie beginnen, da Methotrexat bei höheren Dosierungen genotoxische Wirkungen haben kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Methotrexat hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da während der Behandlung Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems auftreten können, wie z. B. Müdigkeit, Schwindelanfälle oder Benommenheit.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Allgemeinen gelten die Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen als dosisabhängig.

Bei der antineoplastischen Therapie sind Myelosuppression und Mukositis die vorwiegend auftretenden, dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen von Methotrexat. Die Schwere dieser Reaktionen ist abhängig von der Dosis sowie von der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt im Allgemeinen ca. 3 bis 7 Tage nach der Anwendung von Methotrexat auf; Leukopenie und Thrombozytopenie folgen einige Tage später. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit nicht beeinträchtigten Eliminationsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 bis 28 Tagen reversibel.

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Methotrexat gehören Knochenmarksuppression, Lungentoxizität, Hepatotoxizität, Nierentoxizität, Neurotoxizität, thromboembolische Ereignisse, anaphylaktischer Schock und Stevens-Johnson-Syndrom.

Zu den am häufigsten (sehr häufig) beobachteten Nebenwirkungen von Methotrexat gehören gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Stomatitis, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Übelkeit, Appetitverlust) und anomale Leberfunktionstests (z. B. Anstieg von Alaninaminotransferase [ALAT],

Aspartataminotransferase [ASAT], Bilirubin, alkalischer Phosphatase). Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Pneumonie, interstitielle Alveolitis/Pneumonitis, oft mit Eosinophilie assoziiert, Ulzerationen im Mund, Diarrhö, Exanthem, Erythem und Pruritus.

Das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen hängen von der Dosierung und der Häufigkeit der Methotrexat-Anwendung ab. Da schwerwiegende Nebenwirkungen jedoch sogar bei geringen Dosen auftreten können, ist es unerlässlich, dass der behandelnde Arzt die Patienten engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.4).

Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn derartige Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis entweder reduziert oder die Behandlung abgesetzt werden, und es sind angemessene Gegenmaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt 4.9). Die Methotrexat-Therapie sollte nur unter besonderer Vorsicht, nach sorgfältiger Prüfung der Notwendigkeit einer Behandlung sowie unter verstärkter Überwachung auf ein mögliches Wiederauftreten einer Toxizität wiederaufgenommen werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der Tabelle angegebenen Häufigkeiten sind gemäß den MedDRA-Konventionen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	Infektionen	Opportunistische Infektionen (mitunter tödlich)	Herpes zoster	Sepsis Zytomegalievirus-induzierte Infektionen	Nokardiose, Histoplasma- und Kryptokokkusmykose, disseminierter Herpes simplex
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	Lymphom ¹	-	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie	Panzytopenie, Agranulozytose, Störungen der Hämatopoese	Megaloblastäre Anämie	Knochenmarksdepression (schwerer Verlauf), aplastische Anämie, lymphoproliferative Störung ² , Eosinophilie, Neutropenie, Lymphadenopathie	Blutungen
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	Allergische Reaktionen, anaphylaktischer	-	Immunsuppression, allergische Vaskulitis	-

			Schock, Fieber, Schüttelfrost		(schweres toxisches Symptom), Hypogamma- globulinämie	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	-	-	Diabetes mellitus	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Depression	Gemüts- schwankungen	Insomnie	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit	Krampfanfälle, Schwindel, Verwirrtheit	Hemiparese, Parese	Hirnödem, akute aseptische Meningitis mit Meningismus (Lähmungen, Erbrechen), Lethargie, vorübergehende subtile kognitive Störung Psychosen, Aphasie, Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesie der Extremitäten, Geschmacks- veränderungen (metallischer Geschmack), Irritation, Dysarthrie, ungewöhnliche Empfindungen im Bereich des Kopfes, Tinnitus	Enzephalo- pathie/ Leuken- zephalo-pathie
Augen- erkrankungen	-	-	-	Schwere Sehstörungen	Retinopathie, Konjunktivitis	-
Herz- erkrankungen	-	-	-	Perikarditis, Perikarderguss, Perikard- tamponade	-	-
Gefäß- erkrankungen	-	-	-	Thrombo- embolische Reaktionen (einschließlich arterieller und zerebraler Thrombose, Thrombo- phlebitis, tiefe Beinvenen- thrombose, retinale Venenthrombose, Lungenembolie), Hypotonie	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	Interstitielle Alveolitis/ Pneumonie (kann tödlich verlaufen)	Lungenfibrose	Atemlähmung, Asthma bronchiale- ähnliche Reaktionen wie Husten, Dyspnoe und pathologische Veränderungen in Lungenfunktions-	Pneumocystis- jirovecii- Pneumonie und andere Lungeninfektion- en, chronisch obstruktive Lungenerkranku-	Pulmonale Alveolar blutung ³

				tests, Pharyngitis,	ng, Pleuraerguss	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Entzündungen und Ulzerationen auf der Mund- und Rachenschleimhaut, Stomatitis, Dyspepsie	Diarrhö	Ulzerationen und Blutungen des Gastrointestinaltraktes	Pankreatitis, Enteritis, Malabsorption, Melaena, Gingivitis	Toxisches Megakolon, Hämatemesis	-
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der leberbezogenen Enzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalische Phosphatase und Bilirubin)	-	Leberverfettung, -fibrose und -zirrhose, Verringerung des Serumalbumins	Akute Hepatitis und Hepatotoxizität	Akute Leberdegeneration, Leberversagen, Reaktivierung einer chronischen Hepatitis,	Hepatitis und Leberversagen ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	Erytheme, Exantheme, Pruritus	Schwere toxische Manifestation: Vaskulitis, herpetiformer Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), vermehrtes Auftreten von Rheumaknoten, schmerzhafte Erosionen von psoriatischer Plaque, Photosensitivität, verstärkte Hautpigmentation, Haarausfall, beeinträchtigte Wundheilung, Urtikaria	Verstärkte Pigmentveränderungen der Nägel, Onycholysis, Akne, Petechien, Blutergüsse, Erythema multiforme, erythematöser Hautausschlag, psoriatische Läsionen können sich durch gleichzeitige UV-Therapie verschlechtern, Strahlendermatitis und Sonnenbrand können bei Anwendung von Methotrexat wieder auftreten (sog. „Recall“-Reaktionen).	Akute Paronychie, Furunkulose, Teleangiektasie, Hidradenitis	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	-	-	Osteoporose, Arthralgie, Myalgie,	Belastungsfraktur	-	Osteonekrose des Kiefers (infolge einer lymphoproliferativen Störung)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	Nephropathie Entzündungen und Ulzerationen der	Nierenversagen, Oligurie, Anurie, Azotämie	Proteinurie	-

			Harnblase (eventuell mit Hämaturie), Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	Entzündungen und Ulzerationen der Vagina	Oligospermie, Menstruationsstörungen	Unfruchtbarkeit, Libidoverlust, Impotenz, Vaginalausfluss, Gynäkomastie	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	-	-	Fieber	-

¹ kann reversibel sein - siehe 4.4

² Lymphom/lymphoproliferative Störungen: es wurde von Einzelfällen eines Lymphoms und anderer lymphoproliferativer Störungen berichtet, die in einer Anzahl von Fällen nach Absetzen der Behandlung mit Methotrexat abklangen.

³ wurde bei Anwendung von Methotrexat in rheumatologischer und damit verwandten Indikationen berichtet

⁴ siehe Anmerkungen zu Leberbiopsie in Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen identisch sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Symptome nach einer oralen Überdosierung beeinträchtigen vorwiegend das hämatopoetische und das gastrointestinale System.

Zu den Symptomen zählen Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Neutropenie, Myelosuppression, Mukositis, Stomatitis, orale Ulzerationen, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen.

Es wurden Fälle von Überdosierung, aufgrund versehentlicher täglicher Einnahme von Methotrexat statt wöchentlicher Einnahme berichtet - manchmal mit tödlichem Ausgang. In diesen Fällen waren häufig berichtete Symptome hämatologische und gastrointestinale Reaktionen.

Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund von Sepsis, septischem Schock, Nierenversagen und aplastischer Anämie.

Therapeutische Maßnahmen bei einer Überdosierung

Kalziumfolinat ist das spezifische Gegenmittel, um die toxischen Wirkungen von Methotrexat zu neutralisieren. Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung muss Kalziumfolinat (mindestens in der gleichen Dosis wie Methotrexat oder höher) intravenös oder intramuskulär innerhalb von einer Stunde verabreicht werden. Diese Therapie muss so lange fortgesetzt werden, bis der Serumspiegel von Methotrexat unter 10^{-7} mol/l gesunken ist.

Im Falle einer massiven Überdosierung können Hydratation und Alkalisierung des Harns notwendig sein, um die Ausfällung von Methotrexat und/oder seinen Metaboliten in den Nierentubuli zu verhindern. Weder Hämodialyse noch Peritonealdialyse führten zu einer verbesserten Methotrexat-Ausscheidung. Laut Berichten wurde eine effektive Methotrexat-Clearance durch eine akute intermittierende Hämodialyse mit einem High-Flux-Dialysator erreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Antimetaboliten, Folsäure-Analoga, ATC-Code: L01BA01

Wirkmechanismus

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der als Antimetabolit zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und hemmt dadurch die DNA-Synthese.

Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung von Psoriasis, Psoriasisarthritis und chronischer Polyarthritis auf einen entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist oder in welchem Maße ein durch Methotrexat induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration am Entzündungsort zu diesem Effekt beiträgt.

Stark proliferierendes Gewebe wie maligne Zellen, Knochenmark, fetale Zellen, Hautepithel und Schleimhaut ist im Allgemeinen gegenüber dieser Wirkung von Methotrexat empfindlicher. Die Zellproliferation ist in Malignomen meist stärker als in normalem Gewebe, und daher kann Methotrexat das maligne Wachstum nachhaltig beeinflussen, ohne normalem Gewebe irreversiblen Schaden zuzufügen.

Bei Psoriasis ist die Zellproliferation des Epithels gegenüber normaler Haut stark gesteigert. Dieser Unterschied in der Zellproliferationsrate ist der Ansatzpunkt für die Anwendung von Methotrexat bei besonders schwerer, generalisierter, therapieresistenter Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Methotrexat aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei niedriger Dosierung (7,5 mg/m² bis 80 mg/m² Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit von Methotrexat ca. 70 %, jedoch sind erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen (25 % bis 100 %) möglich. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht.

Daten aus einer randomisierten Studie an Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis (im Alter von 2,8 bis 15,1 Jahren) lassen darauf schließen, dass die orale Bioverfügbarkeit von Methotrexat im nüchternen Zustand höher ist. Bei Kindern mit JIA stieg die dosisnormierte Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Methotrexat mit dem Alter der Kinder an und war geringer als bei Erwachsenen. Die dosisnormierte AUC des Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat war nicht altersabhängig.

Verteilung

Methotrexat ist zu ungefähr 50 % an Serumproteine gebunden. Nach der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in der Leber, den Nieren und der Milz in Form von Polyglutamaten, die über Wochen und Monate anhalten kann.

Die mittlere terminale Halbwertszeit liegt bei 6-7 Stunden und weist erhebliche Schwankungen (3-17 Stunden) auf. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) bis um das Vierfache der normalen Zeitspanne verlängert sein.

Biotransformation

Ungefähr 10 % des angewendeten Methotrexats werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat.

Elimination

Die Ausscheidung findet hauptsächlich in unveränderter Form über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion in die proximalen Tubuli statt.
Ungefähr 5-20 % des Methotrexats und 1-5 % des 7-Hydroxymethotrexats werden durch die Galle ausgeschieden. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verläuft die Ausscheidung deutlich verzögert. Eine Beeinträchtigung der Ausscheidung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist derzeit nicht bekannt.

Bei Ratten und Affen überwindet Methotrexat die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Myelosuppression und Hepatotoxizität.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Langzeitstudien an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Methotrexat. Methotrexat verursacht *in vitro* und *in vivo* Gen- und Chromosomenmutationen. Beim Menschen wird ein mutagener Effekt vermutet.

Reproduktionstoxikologie

Teratogene Wirkungen wurden bei vier Spezies (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Katzen) beobachtet. Bei Rhesusaffen traten keine Missbildungen auf, die mit den am Menschen beobachteten vergleichbar waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 400
Glycerol
Orangen-Aroma
Sucralose
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche

20 Monate.

Nach Anbruch

3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten (siehe Abschnitt 6.6).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

75 ml Braunglas Flasche (Typ III) mit manipulationssicherem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 60 ml Lösung zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter aus LDPE und eine weiße 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen (mit Hauptskalenteilung alle 1 ml und Nebenskalenteilung alle 0,25 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung

Alle Personen, die Methotrexat handhaben, müssen vor und nach Anwendung einer Dosis ihre Hände waschen. Um das Expositionsrisiko zu reduzieren, müssen Eltern und Pflegekräfte bei der Handhabung von Methotrexat Einweghandschuhe tragen.

Der Kontakt mit der Haut oder Schleimhäuten muss vermieden werden. Wenn Methotrexat mit der Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommt, muss die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Verschüttete Mengen sind sofort aufzuwischen.

Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder stillen, dürfen Methotrexat nicht handhaben.

Eltern, Pflegekräfte und Patienten sind anzuweisen, Methotrexat für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank.

Eine versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Die Flasche fest verschlossen halten, um die Unversehrtheit des Arzneimittels zu wahren, und das Risiko eines versehentlichen Verschüttens zu minimieren.

Es sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung von Zytostatika anzuwenden.

Hinweise für den Gebrauch der in der Packung enthaltenen Spritze

1. Ziehen Sie vor der Handhabung Einweghandschuhe an.
2. Schütteln Sie die Flasche.
3. Entfernen Sie den Verschluss der Flasche und schieben Sie den Adapter fest in den Flaschenhals.
4. Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in das Loch des Adapters.
5. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
6. Ziehen Sie den Spritzenkolben LANGSAM zurück, sodass das Arzneimittel aus der Flasche in die Spritze gezogen wird, bis der **BREITESTE Teil des weißen Spritzenkolbens** auf einer Linie liegt mit der schwarzen Spritzenmarkierung der erforderlichen Dosis. Messen Sie **NICHT bis zur schmalen Spitze des Kolbens**. Wenn sich in der Applikationsspritze Luftblasen befinden, wiederholen Sie den Vorgang, bis keine Luftblasen mehr vorhanden sind.
7. Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum und entfernen Sie die Applikationsspritze vorsichtig von dem Adapter; halten Sie dabei die Applikationsspritze am Spritzenkörper und nicht am Kolben fest.
8. Überprüfen Sie, ob sich die korrekte Dosis in der Applikationsspritze befindet.
9. Stellen Sie sicher, dass der Patient aufrecht sitzt oder steht, bevor Sie das Arzneimittel anwenden.

10. Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze behutsam in den Mund des Patienten und richten sie gegen die Wangeninnenseite.
11. Drücken Sie langsam und behutsam den Kolben herunter, um vorsichtig das Arzneimittel gegen die Wangeninnenseite zu spritzen. Drücken Sie den Kolben NICHT zu fest herunter und spritzen Sie das Arzneimittel NICHT gegen den hinteren Teil des Mundes oder den Rachen, da dies zu Würgen führen kann. Der Kolben sollte vorsichtig wieder in die Ausgangsposition zurückgeschoben werden, bis er einrastet.
12. Entfernen Sie die Applikationsspritze aus dem Mund des Patienten.
13. Bitten Sie den Patienten, das Arzneimittel zu schlucken und etwas Wasser nachzutrinken; stellen Sie sicher, dass kein Arzneimittel im Mund verbleibt.
14. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche; lassen Sie dabei den Adapter in der Flasche. Stellen Sie sicher, dass die Flasche fest verschlossen ist.
15. Waschen Sie die Applikationsspritze nach der Anwendung unverzüglich mit frischem, warmem Seifenwasser und spülen Sie sie gründlich ab. Die Applikationsspritze sollte unter Wasser gehalten und der Kolben mehrmals hochgezogen und wieder heruntergedrückt werden, bis alle Spuren des Arzneimittels aus dem Inneren der Applikationsspritze, einschließlich der Spitze, entfernt sind. Der Kolben und der Spritzenkörper sind anschließend voneinander zu trennen und jeweils gründlich in dem warmen Seifenwasser zu waschen. Anschließend sind sie gründlich unter KALTEM Wasser abzuspülen, und überschüssiges Wasser ist abzuschütteln, bevor die Teile mit einem sauberen Papiertuch trockengewischt werden. Kolben und Spritzenkörper sind in einem sauberen, trockenen Behältnis zusammen mit dem Arzneimittel aufzubewahren und vor der nächsten Anwendung wieder zusammenzusetzen. Alle Teile der Applikationsspritze müssen vor Anwendung der nächsten Dosis vollständig trocken sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1172/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu>) verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Jylamvo in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Jylamvo vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen zu erwarten ist, dass sie Jylamvo verordnen oder abgeben, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Packungsbeilage

- Schulungsmaterial für Ärzte

Das **Schulungsmaterial für Ärzte** muss die folgenden Kernelemente enthalten:

- Hinweise zur Wichtigkeit der Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Aussage zur Verantwortung des verordnenden Arztes hinsichtlich der Entscheidung, welche Patienten geeignet sind für die Anwendung zu Hause oder die Selbstanwendung von Jylamvo. Bei jeder Verordnung muss der Arzt den Patienten und/oder die Pflegeperson anweisen, wie die verordnete Dosis abzumessen ist.
- Eine detaillierte Beschreibung der Stärke der Lösung und des Dosisvolumens als Hilfe zur Klarstellung der richtigen Dosis der Lösung zum Einnehmen.
- Informationen zur Behandlung mit Jylamvo, zur Anwendung und Dosierung. Der Arzt muss die Dosis immer in mg mit der entsprechenden Menge in ml, basierend auf dem korrekten Alters des Patienten verordnen.
- Potenzielle tödliche Überdosierung durch Medikationsfehler
- Ursachen von Medikationsfehlern, Schweregrad und Auswirkungen.
- Erinnerung daran, die Patienten auf eine versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Dosierung hinzuweisen, z. B. bei nicht malignen Indikationen
- Empfehlung Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Überdosierung zu überwachen (diese wirkt sich in erster Linie auf das hämatopoetische und das gastrointestinale System aus)
- Maßnahmen bei einer Überdosierung (einschließlich der Anwendung von Calciumfolinat und der Dosisunterbrechung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jylamvo 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Methotrexat

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält 2 mg Methotrexat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E214 und E219.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

60 ml Flasche
Flaschenadapter
10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nach Verordnung Ihres Arztes einnehmen unter Verwendung der beiliegenden Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.
Vor Gebrauch schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Bei Arthritis und Psoriasis wird dieses Arzneimittel einmal wöchentlich eingenommen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Mit Vorsicht handhaben!

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

3 Monate nach Anbruch entsorgen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1172/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

-

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jylamvo 2 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jylamvo 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Methotrexat

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält 2 mg Methotrexat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E214 und E219.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.

60 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nach Verordnung Ihres Arztes einnehmen unter Verwendung der beiliegenden Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.
Vor Gebrauch schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Bei Arthritis und Psoriasis wird dieses Arzneimittel einmal wöchentlich eingenommen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
3 Monate nach Anbruch entsorgen.
Öffnungsdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Therakind (Europe) Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1172/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Jylamvo 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen Methotrexat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jylamvo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jylamvo beachten?
3. Wie ist Jylamvo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jylamvo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jylamvo und wofür wird es angewendet?

Jylamvo ist ein Arzneimittel, das:

- das Wachstum bestimmter, sich rasch vermehrender Zellen im Körper unterdrückt (ein Arzneimittel gegen Krebs)
- unerwünschte Reaktionen der körpereigenen Abwehrmechanismen reduziert (ein Immunsuppressivum)
- eine entzündungshemmende Wirkung besitzt

Es wird angewendet bei Patienten mit:

- den folgenden rheumatischen und Hauterkrankungen:
 - aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei Erwachsenen
 - polyarthritische Formen (wenn fünf oder mehr Gelenke betroffen sind) einer schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren, wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend war
 - schwere therapieresistente beeinträchtigende Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Behandlungsformen wie Phototherapie, Psoralen plus UV-A (PUVA) und Retinoide anspricht, sowie schwere Psoriasis, die außerdem die Gelenke betrifft (Psoriasisarthritis), bei erwachsenen Patienten.
- akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren

Wenn Sie sich nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jylamvo beachten?

Jylamvo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Methotrexat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung haben (oder Ihr Arzt die Störung als schwer

einstuft).

- wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben.
- wenn bei Ihnen Erkrankungen des Blutes vorliegen, wie z. B. Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie.
- wenn Sie übermäßige Mengen Alkohol trinken.
- wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist.
- wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, wie z. B. Tuberkulose oder HIV.
- wenn Sie Geschwüre im Magen oder im Darm haben.
- wenn die Schleimhaut in Ihrem Mund entzündet ist oder Sie Geschwüre im Mund haben-
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).
- wenn Ihnen vor Kurzem ein Lebendimpfstoff verabreicht wurde oder Ihnen in Kürze verabreicht wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Jylamvo (Methotrexat):

Diese Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Methotrexat in 1 ml Lösung, und die Applikationsspritze ist in ml, nicht in mg skaliert.

Nehmen Sie Jylamvo **nur einmal wöchentlich** zur Behandlung von rheumatischen oder Hauterkrankungen (RA, JIA und Psoriasis oder Psoriasisarthritis) ein.

Wenn Sie zu viel Jylamvo (Methotrexat) einnehmen kann dies zum Tod führen.

Bitte lesen Sie Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage sehr aufmerksam durch.

Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Jylamvo einnehmen:

- wenn Sie Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) haben und mit Insulin behandelt werden.
- wenn Sie an inaktiven, chronischen Infektionen leiden (z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, Gürtelrose [Herpes zoster]), da diese aufflammen können.
- wenn Sie jemals eine Leber- oder Nierenerkrankung hatten.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Lungenfunktion haben.
- wenn Sie stark übergewichtig sind.
- wenn Sie eine anomale Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum (Aszites) oder im Bereich der Lunge (Pleuraerguss) haben.
- wenn Sie ausgetrocknet (dehydriert) sind oder an Erkrankungen leiden, die zu Dehydration führen (Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut).

Wenn Sie Hautprobleme nach einer Strahlentherapie (Strahlendermatitis) oder einen Sonnenbrand hatten, können diese Reaktionen nach der Methotrexat-Therapie erneut auftreten („Recall“-Reaktion).

Vergrößerte Lymphknoten (Lymphom) können bei Patienten auftreten, die mit niedrigen Dosen Methotrexat behandelt werden; in diesem Fall muss die Therapie abgebrochen werden.

Akute Blutungen aus der Lunge bei Patienten mit zugrunde liegender rheumatologischer Erkrankung wurden mit Methotrexat berichtet. Sollten Sie Symptome, wie blutigen Auswurf oder Husten beobachten, kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Durchfall kann eine mögliche Nebenwirkung von Jylamvo sein und erfordert eine Unterbrechung der Therapie. Wenn Sie an Durchfall leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Bei Krebspatienten, die Methotrexat erhielten, wurde über bestimmte Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie/Leukenzephalopathie) berichtet. Derartige Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Methotrexat zur Behandlung anderer Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Durch Psoriasis verursachte Hautveränderungen können sich während der Behandlung mit Methotrexat verschlimmern, wenn Sie UV-Licht ausgesetzt werden.

Methotrexat beeinträchtigt vorübergehend die Produktion von Spermien und Eizellen. Methotrexat kann Fehlgeburten auslösen und zu schweren Missbildungen führen. Sie und Ihr(e) Partner(in) müssen während der Behandlung mit Methotrexat und mindestens 6 Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit Methotrexat eine Schwangerschaft bzw. die Zeugung von Kindern vermeiden. Siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“.

Empfohlene Verlaufskontrollen und Vorsichtsmaßnahmen

Selbst wenn Methotrexat in niedrigen Dosen angewendet wird, können schwere Nebenwirkungen auftreten. Ihr Arzt muss Untersuchungen und Labortests vornehmen, um diese Wirkungen so früh wie möglich zu erkennen.

Vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um die Funktionstüchtigkeit Ihrer Nieren und Ihrer Leber zu überprüfen. Eventuell wird auch Ihr Brustkorb geröntgt. Während und nach der Behandlung können noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Verpassen Sie keinen Termin für eine Blutuntersuchung.

Falls die Ergebnisse einer dieser Untersuchungen auffällig sind, wird die Behandlung erst fortgesetzt, wenn sich alle Werte normalisiert haben.

Kinder, Jugendliche und ältere Patienten

Kinder, Jugendliche und ältere Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, sollten besonders sorgfältig medizinisch überwacht werden, damit schwerwiegende Nebenwirkungen schnell erkannt werden.

Dieses Arzneimittel wird für Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen gibt.

Einnahme von Jylamvo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel oder Naturarzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt über die Behandlung mit Jylamvo, wenn Ihnen während der Behandlung ein anderes Arzneimittel verordnet wird.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- andere Arzneimittel gegen rheumatoide Arthritis oder Psoriasis wie Leflunomid, Azathioprin (ein Arzneimittel, das auch zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation eingesetzt wird), Sulfasalazin (ein Arzneimittel, das auch zur Behandlung von Colitis ulcerosa eingesetzt wird)
- Ciclosporin (zur Immunsuppression)
- nichtsteroidale Antirheumatika oder Salicylate (Arzneimittel gegen Schmerzen und/oder Entzündungen wie Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen oder Pyrazol)
- Lebendimpfstoffe
- Diuretika, die die Ansammlung von Flüssigkeit im Körper vermindern
- Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels wie Metformin
- Retinoide (zur Behandlung von Psoriasis und anderen Hauterkrankungen)
- Antiepileptika (zur Vorbeugung von Krampfanfällen)
- Barbiturate (Schlafmittel)
- Beruhigungsmittel
- orale Kontrazeptiva

- Probenecid (gegen Gicht)
- Antibiotika
- Pyrimethamin (zur Vorbeugung und Behandlung von Malaria)
- Vitaminpräparate, die Folsäure enthalten
- Protonenpumpenhemmer (zur Behandlung von Sodbrennen, Geschwüren und einigen anderen Magenbeschwerden)
- Theophyllin (gegen Atembeschwerden)
- Mercaptopurin (zur Behandlung bestimmter Arten von Leukämie)
- Krebsbehandlungen (wie Doxorubicin und Procarbazin während einer hochdosierten Methotrexat-Therapie)

Einnahme von Jylamvo zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie Ihre Dosis eingenommen haben, trinken Sie etwas Wasser nach und schlucken Sie dieses, um sicherzustellen, dass Sie Ihre vollständige Dosis eingenommen haben und kein Methotrexat in Ihrem Mund zurückbleibt. Während der Behandlung mit Jylamvo sollten Sie keinen Alkohol trinken und müssen den übermäßigen Konsum von Kaffee, koffeinhaltigen Getränken und schwarzem Tee vermeiden. Achten Sie darauf, während der Behandlung mit Jylamvo viel zu trinken, weil Austrocknung (, Verringerung von Körperflüssigkeit) die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärken kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Wenden Sie Jylamvo während der Schwangerschaft nicht an, außer Ihr Arzt hat es Ihnen zur Krebsbehandlung verordnet. Methotrexat kann zu Missbildungen führen, ungeborene Kinder schädigen oder Fehlgeburten auslösen. Es ist mit Missbildungen von Schädel, Gesicht, Herz und Blutgefäßen sowie Gehirn und Extremitäten verbunden. Daher ist es sehr wichtig, dass es bei Schwangeren oder Patientinnen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht angewendet wird, außer zur Krebsbehandlung.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss bei nicht-onkologischen Indikationen die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden, z. B. durch einen Schwangerschaftstest.

Wenden Sie Jylamvo nicht an, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Sie müssen während der Behandlung mit Methotrexat und mindestens 6 Monate lang nach Beendigung der Behandlung vermeiden, schwanger zu werden. Daher müssen Sie während dieses gesamten Zeitraums sicherstellen, dass Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn Sie während der Behandlung schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt. Falls Sie während der Behandlung schwanger werden, sollte Ihnen eine Beratung bezüglich des Risikos von gesundheitsschädlichen Wirkungen der Behandlung für das Kind angeboten werden.

Wenn Sie schwanger werden möchten, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, der Sie vor dem geplanten Beginn der Behandlung zur Beratung an einen Spezialisten überweisen kann.

Stillzeit

Stillen Sie während der Behandlung nicht, da Methotrexat in die Muttermilch übergeht. Wenn Ihr Arzt eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat während der Stillzeit als absolut notwendig erachtet, müssen Sie abstillen.


Männliche Fortpflanzungsfähigkeit

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten hin, wenn der Vater weniger als 30 mg (15 ml)/Woche einnimmt. Ein Risiko kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden und es liegen keine Daten zu höher dosiertem Methotrexat vor. Methotrexat

kann genotoxisch wirken. Das bedeutet, dass das Arzneimittel genetische Mutationen verursachen kann. Methotrexat kann die Produktion von Spermien beeinträchtigen, was mit der Möglichkeit verbunden ist, Missbildungen zu verursachen.

Sie sollten während der Behandlung mit Methotrexat und mindestens 6 Monate lang nach Beendigung der Behandlung vermeiden, ein Kind zu zeugen oder Samen zu spenden. Da die Behandlung mit höheren Dosen von Methotrexat, wie bei der Krebsbehandlung üblich, zu Unfruchtbarkeit und Genmutationen führen kann, kann es für männliche Patienten, die höhere Dosen als 30 mg (15 ml) Methotrexat/Woche erhalten, ratsam sein, vor Beginn der Behandlung eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

 Achtung: Dieses Arzneimittel kann Ihre Reaktionsfähigkeit und Ihre Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen, beeinträchtigen.

Während der Behandlung mit Jylamvo können Nebenwirkungen auftreten, die das zentrale Nervensystem betreffen, wie z. B. Müdigkeit oder Schwindel. In einigen Fällen können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Wenn Sie sich müde oder benommen fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Jylamvo enthält Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219).

Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung, hervorrufen.

3. Wie ist Jylamvo einzunehmen?

Jylamvo sollte nur von Ärzten verordnet werden, die mit den Eigenschaften des Arzneimittels und dessen Wirkweise vertraut sind.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Eine falsche Einnahme von Jylamvo kann zu schweren Nebenwirkungen und sogar zum Tod führen.

Die Dauer der Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt. Die Behandlung von rheumatoider Arthritis, schwerer juveniler idiopathischer Arthritis, schwerer Psoriasis vulgaris und schwerer Psoriasisarthritis mit Jylamvo ist eine Langzeitbehandlung.

Empfohlene Dosis

Ihr Arzt wird anhand der zu behandelnden Erkrankung, deren Schwere und ihres allgemeinen Gesundheitszustandes entscheiden, welche Dosis Jylamvo Sie einnehmen sollen. Halten Sie diese Dosis exakt ein und befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes bezüglich des Einnahmezeitpunktes.

Dosis bei rheumatischen Erkrankungen und Hauterkrankungen (RA, JIA und Psoriasis vulgaris oder Psoriasisarthritis)

Nehmen Sie Jylamvo **nur einmal wöchentlich** ein. Entscheiden Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt über den geeignetsten Wochentag für die Einnahme des Arzneimittels.

Dosierung bei rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen:

Die übliche Anfangsdosis beträgt 7,5 mg (3,75 ml), einmal wöchentlich.

Dosierung bei Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis:

Die übliche Anfangsdosis beträgt 7,5 mg (3,75 ml), einmal wöchentlich.

Der Arzt kann die Dosis erhöhen, wenn die angewandte Dosis nicht wirksam ist, aber gut vertragen wird.

Ihr Arzt kann die Dosis gemäß Ihrem Ansprechen auf die Behandlung und der Nebenwirkungen anpassen.

Dosis bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis Sie für Ihre Erkrankung einnehmen sollen und wann die Dosis einzunehmen ist. Halten Sie diese Dosis exakt ein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Der Arzt berechnet die erforderliche Dosis auf der Grundlage der Körperoberfläche (m²) des Kindes. Die Dosis wird in mg/m² ausgedrückt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte wegen der reduzierten Leber- und Nierenfunktion sowie der geringeren Folat-Reserven eine relativ niedrige Dosierung gewählt werden.

Wie ist Jylamvo einzunehmen?

Ihre Jylamvo-Packung enthält eine Flasche mit Arzneimittel mit einem Verschluss, einen Flaschenadapter und eine weiße Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen. Verwenden Sie zur Einnahme Ihres Arzneimittels stets die beiliegende Applikationsspritze.

Wenn Sie als Eltern oder Pflegekraft das Arzneimittel verabreichen, waschen Sie Ihre Hände vor und nach der Gabe einer Dosis. Wischen Sie verschüttete Mengen sofort auf. Bei der Handhabung von Jylamvo müssen Sie zum Schutz Einweghandschuhe tragen.

Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder stillen, dürfen Methotrexat nicht handhaben.

Wenn Jylamvo mit der Haut, den Augen oder der Nase in Berührung kommt, waschen Sie den betroffenen Bereich mit Wasser und Seife ab.

Jylamvo ist zum Einnehmen und ist gebrauchsfertig.

Bitte beachten Sie, dass diese Lösung zum Einnehmen 2 mg Methotrexat in 1 ml Lösung enthält und dass die Applikationsspritze in ml und nicht in mg skaliert ist.

Methotrexat kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie Ihre Dosis eingenommen haben, trinken Sie etwas Wasser nach und schlucken Sie dieses, um sicherzustellen, dass Sie Ihre vollständige Dosis eingenommen haben und kein Methotrexat in Ihrem Mund zurückbleibt.

Beachten Sie bei der Anwendung des Arzneimittels die folgenden Anweisungen:

1. Ziehen Sie vor der Handhabung Einweghandschuhe an.
2. Schütteln Sie die Flasche.
3. Entfernen Sie den Verschluss der Flasche und schieben Sie den Adapter fest in den Flaschenhals.
4. Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in das Loch des Adapters.
5. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
6. Ziehen Sie den Spritzenkolben LANGSAM zurück, sodass das Arzneimittel aus der Flasche in die Spritze gezogen wird, bis der BREITESTE Teil des weißen Spritzenkolbens auf einer Linie liegt mit der schwarzen Spritzenmarkierung der erforderlichen Dosis. Messen Sie NICHT bis zur schmalen Spitze des Kolbens. Wenn sich in der Applikationsspritze Luftblasen befinden, wiederholen Sie den Vorgang, bis keine Luftblasen mehr vorhanden sind.
7. Drehen sie die Flasche wieder richtig herum und entfernen Sie die Applikationsspritze vorsichtig

von dem Adapter; halten Sie dabei die Applikationsspritze am Spritzenkörper und nicht am Kolben fest.

8. Überprüfen Sie, ob sich die korrekte Dosis in der Applikationsspritze befindet.
9. Stellen Sie sicher, dass der Patient aufrecht sitzt oder steht, bevor Sie das Arzneimittel anwenden.
10. Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze behutsam in den Mund des Patienten und richten sie gegen die Wangeninnenseite.
11. Drücken Sie langsam und behutsam den Kolben herunter, um vorsichtig das Arzneimittel gegen die Wangeninnenseite zu spritzen. Drücken Sie den Kolben NICHT zu fest herunter und spritzen Sie das Arzneimittel NICHT gegen den hinteren Teil des Mundes oder den Rachen, da dies zu Würgen führen kann. Der Kolben sollte vorsichtig wieder in die Ausgangsposition zurückgeschoben werden, bis er einrastet.
12. Entfernen Sie die Applikationsspritze aus dem Mund des Patienten.
13. Bitten Sie den Patienten, das Arzneimittel zu schlucken und etwas Wasser nachzutrinken; stellen Sie sicher, dass kein Arzneimittel im Mund verbleibt.
14. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche; lassen Sie dabei den Adapter in der Flasche. Stellen Sie sicher, dass die Flasche fest verschlossen ist.
15. Waschen Sie die Applikationsspritze nach der Anwendung unverzüglich mit frischem, warmem Seifenwasser und spülen Sie sie gründlich ab. Die Applikationsspritze sollte unter Wasser gehalten und der Kolben mehrmals hochgezogen und wieder heruntergedrückt werden, bis alle Spuren des Arzneimittels aus dem Inneren der Applikationsspritze, einschließlich der Spitze, entfernt sind. Der Kolben und der Spritzenkörper sind anschließend voneinander zu trennen und jeweils gründlich in dem warmen Seifenwasser zu waschen. Anschließend sind sie gründlich unter KALTEM Wasser abzuspülen, und überschüssiges Wasser ist abzuschütteln, bevor die Teile mit einem sauberen Papiertuch trockengewischt werden. Kolben und Spritzenkörper sind in einem sauberen, trockenen Behältnis zusammen mit dem Arzneimittel aufzubewahren und vor der nächsten Anwendung wieder zusammenzusetzen. Alle Teile der Applikationsspritze müssen vor Anwendung der nächsten Dosis vollständig trocken sein.

Wiederholen Sie die obenstehenden Anweisungen für jede Dosis gemäß den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie eine größere Menge von Jylamvo eingenommen haben, als Sie sollten

Befolgen Sie die Dosisempfehlungen Ihres Arztes. Ändern Sie die Dosis niemals eigenständig.

Wenn Sie vermuten, dass Sie (oder eine andere Person) zu viel Methotrexat eingenommen haben (hat), informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder begeben Sie sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses. Der Arzt wird entscheiden, ob eine Behandlung notwendig ist.

Eine Überdosis Methotrexat kann schwerwiegende Reaktionen hervorrufen. Die Symptome einer Überdosierung können unter anderem Blutungen, ein ungewöhnliches Schwächegefühl, Geschwüre im Mund, Übelkeit, Erbrechen, schwarzer oder blutiger Stuhl, Husten mit blutigem Auswurf oder Bluterbrechen, das aussieht wie Kaffeesatz, sowie eine verringerte Harnausscheidung sein. Siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit, wenn Sie Ihren Arzt oder das Krankenhaus aufsuchen. Im Falle einer Überdosierung ist Kalziumfolinat das Gegenmittel.

Wenn Sie die Einnahme von Jylamvo vergessen haben

Nehmen Sie niemals die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern fahren Sie mit der verordneten Dosis fort. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Jylamvo abbrechen

Sie sollten die Behandlung mit Jylamvo nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt unterbrechen oder beenden. Falls Sie eine schwerwiegende Nebenwirkung vermuten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie plötzlich pfeifende Atmung, Atembeschwerden, Anschwellen der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen, Hautausschlag oder Juckreiz haben (insbesondere, wenn dies den ganzen Körper betrifft).

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt:

- Atembeschwerden (dazu gehören ein allgemeines Krankheitsgefühl, trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit, Atemnot, Schmerzen im Brustkorb oder Fieber)
 - blutiger Auswurf oder Husten*
 - starke Hautabschälung oder Blasenbildung
 - ungewöhnliche Blutungen (einschließlich Erbrechen von Blut), blaue Flecken oder Nasenbluten
 - Übelkeit, Erbrechen, Bauchbeschwerden oder schwerer Durchfall
 - Geschwüre im Mund
 - schwarzer oder teerartiger Stuhl
 - Blut im Urin oder Stuhl
 - kleine rote Punkte auf der Haut
 - Fieber, Halsschmerzen, grippeähnliche Symptome
 - Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht) oder dunkler Urin
 - Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen
 - Durst und/oder häufiges Wasserlassen
 - Krampfanfälle (Konvulsionen)
 - Bewusstlosigkeit
 - verschwommenes Sehen oder verschlechtertes Sehvermögen
 - starke Erschöpfung
- *wurde bei Anwendung von Methotrexat aufgrund einer rheumatologischen Grunderkrankung berichtet.

Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Entzündungen und Geschwüre im Mund und Rachen
- erhöhte Leberenzymwerte in Bluttests.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen
- verminderte Blutzellbildung mit Verringerung der Anzahl weißer und/oder roter Blutzellen und/oder Blutplättchen (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie)
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit
- Lungenentzündung (Pneumonie) mit trockenem Husten, Kurzatmigkeit und Fieber
- Durchfall
- Hautausschlag, Hautrötung und Juckreiz.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Lymphom (Knoten am Hals, in der Leistengegend oder unter den Achseln in Verbindung mit Rückenschmerzen, Gewichtsverlust oder nächtlichen Schweißausbrüchen)

- schwere allergische Reaktionen
- Diabetes
- Depression
- Schwindel, Verwirrtheit, Krampfanfälle
- Lungenschädigung
- Geschwüre und Blutungen im Verdauungstrakt
- Lebererkrankungen, verminderter Eiweißgehalt im Blut
- Nesselsucht, Hautreaktionen bei intensivem Licht, Braunfärbung der Haut, Haarausfall, Zunahme von Rheumaknoten, Gürtelrose, schmerzhafte Psoriasis, langsame Wundheilung
- Gelenk- oder Muskelschmerzen, Osteoporose (Abnahme der Knochenmasse)
- Nierenerkrankung, Blasengeschwüre und -entzündung (möglicherweise auch mit Blut im Urin), Schmerzen beim Wasserlassen
- Entzündungen und Geschwüre in der Vagina.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- eine Bluterkrankung, bei der sehr große rote Blutkörperchen auftreten (megaloblastäre Anämie)
- Gemütsschwankungen
- Bewegungsschwäche, mitunter begrenzt auf die linke oder rechte Körperhälfte
- schwere Sehstörungen
- Herzbeutelentzündung, Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel
- niedriger Blutdruck, Blutgerinnsel
- Mandelentzündung, Atemaussetzer, Asthma
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Entzündung des Verdauungstraktes, blutiger Stuhl, Zahnfleischentzündung, Verdauungsstörungen
- akute Hepatitis (Entzündung der Leber)
- Verfärbung der Nägel, Akne, rote oder violette Pünktchen durch Gefäßblutungen
- Verschlechterung einer Psoriasis während einer UV-Therapie
- Hautläsionen, die einem Sonnenbrand ähneln, oder Dermatitis nach Strahlentherapie
- Knochenfrakturen
- Nierenversagen, verminderte oder ausbleibende Urinproduktion, anomale Elektrolytspiegel im Blut
- gestörte Spermienbildung, Menstruationsstörungen.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- systemische Virus-, Pilz- oder Bakterieninfektionen
- schwerwiegende Störung der Knochenmarksfunktion (Anämie), geschwollene Drüsen
- lymphoproliferative Störungen (übermäßige Vermehrung weißer Blutkörperchen)
- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Schmerzen, Muskelschwäche, Veränderung des Geschmackssinns (metallischer Geschmack), Hirnhautentzündung, die Lähmungserscheinungen oder Erbrechen verursacht, Kribbeln in den Armen und Beinen
- beeinträchtigte Bewegung der zum Sprechen eingesetzten Muskeln, Schwierigkeiten beim Sprechen, Sprachstörungen, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Verwirrtheit, ungewöhnliche Empfindungen im Kopf, Hirnschwellung, Ohrenklingeln
- rote Augen, Schädigung der Netzhaut des Auges
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, Lungeninfektionen
- Bluterbrechen, schwere Komplikationen im Verdauungstrakt
- Leberversagen
- Infektionen der Fingernägel, Ablösung des Nagels vom Nagelbett, Furunkel, Erweiterung der kleinen Blutgefäße, Schädigung der Blutgefäße in der Haut, allergische Entzündung der Blutgefäße
- Eiweiß im Urin
- sexuelle Unlust, Erektionsstörungen, Vaginalausfluss, Unfruchtbarkeit, Vergrößerung der Brüste bei Männern (Gynäkomastie)
- Fieber.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz (Leukenzephalopathie)
- Blutungen
- Blutung aus der Lunge*
- Knochenschäden im Kiefer (infolge der übermäßigen Vermehrung weißer Blutkörperchen).
*wurde bei Anwendung von Methotrexat aufgrund einer rheumatologischen Grunderkrankung berichtet.

Methotrexat kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen verringern und dadurch Ihre Immunabwehr schwächen.

Wenn Sie Symptome einer Infektion bemerken, wie z. B. Fieber oder eine starke Verschlechterung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes oder Fieber mit lokalen Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Halsschmerzen /Entzündung im Rachen oder Mund oder Probleme beim Wasserlassen, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf. Es wird eine Blutuntersuchung durchgeführt, um eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) festzustellen. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie einnehmen.

Methotrexat kann schwerwiegende (in einigen Fällen lebensbedrohliche) Nebenwirkungen verursachen. Ihr Arzt wird daher Untersuchungen durchführen, um Veränderungen in ihrem Blut (wie z. B. eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen, eine geringe Anzahl an Blutplättchen, Lymphome), in Ihren Nieren oder in Ihrer Leber festzustellen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#).

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jylamvo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank. Versehentliche Einnahme kann für Kinder tödlich sein.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Verderb Arzneimittels zu vermeiden und das Risiko eines versehentlichen Verschüttens zu vermindern.

Entsorgen Sie nicht verwendetes Arzneimittel 3 Monate nach Anbruch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen. Fragen Sie Ihren Apotheker.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jylamvo enthält

Der Wirkstoff ist Methotrexat.

Ein ml Lösung enthält 2 mg Methotrexat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Macrogol 400, Glycerol, Orangen-Aroma, Sucralose, Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214), Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser. Siehe Abschnitt 2 „Jylamvo enthält Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219)“.

Wie Jylamvo aussieht und Inhalt der Packung

Jylamvo ist eine klare, gelbe Lösung. Es ist in einer braunen Glasflasche erhältlich, die 60 ml Lösung enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss verschlossen ist. Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter und eine weiße Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.