

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Jylamvo 2 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 2 mg metotreksata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 2 mg metilhidroksibenzoata (u obliku natrijeve soli) i 0,2 mg etilhidroksibenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jylamvo se primjenjuje u sljedećim indikacijama:

U reumatološkim i dermatološkim bolestima

- Aktivni reumatoidni artritis u odraslih bolesnika.
- Poliartritični oblici aktivnog, teškog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) u adolescenata i djece u dobi od 3 i više godina, kada odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) nije odgovarajući.
- Teška, onespособljavajuća psorijaza refrakтерна na liječenje, koja ne odgovara dovoljno na druge oblike liječenja kao što su fototerapija, psoralen i terapija ultraljubičastim A zračenjem (PUVA) te retinoidi, i teški psorijatični artritis u odraslih bolesnika.

U onkologiji

- Terapija održavanja u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji (ALL) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Metotreksat smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva s različitim svojstvima ovoga lijeka i njegovim načinom djelovanja.

Doziranje

Reumatološke i dermatološke bolesti

Važno upozorenje o doziranju lijeka Jylamvo (metotreksata)

U liječenju reumatoloških ili dermatoloških bolesti Jylamvo (metotreksat) se smije primjenjivati **samo jedanput tjedno**. Pogreške u doziranju kod primjene lijeka Jylamvo (metotreksata) mogu rezultirati ozbiljnim nuspojavama, uključujući smrtni ishod. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo.

Liječnik koji propisuje lijek mora na receptu naznačiti dan uzimanja lijeka.

Doza i trajanje liječenja određuju se pojedinačno, na temelju bolesnikove kliničke slike i podnošljivosti metotreksata. Liječenje aktivnog reumatoidnog artritisa, teškog juvenilnog idiopatskog artritisa, teške psorijaze i teškog psorijatičnog artritisa predstavlja dugotrajno liječenje.

Ne smije se prekoračiti tjedna doza od 25 mg (12,5 ml). Doze veće od 20 mg (10 ml) tjedno mogu biti povezane sa znatnim povećanjem toksičnosti, osobito s depresijom koštane srži.

Istodobno dodavanje 5 mg folatne kiseline dvaput tjedno (osim na dan primjene) dodatno je indicirano.

Doziranje u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom

Preporučena početna doza iznosi 7,5 mg (3,75 ml) metotreksata jednom tjedno. Ovisno o aktivnosti bolesti i podnošljivosti terapije u pojedinog bolesnika, doza se može postupno povećavati za 2,5 mg (1,25 ml) tjedno.

Odgovor na liječenje može se očekivati nakon približno 4-8 tjedana.

Kada se postigne željeni ishod liječenja, dozu treba postupno smanjiti na najnižu moguću učinkovitu dozu održavanja.

Simptomi se mogu vratiti nakon prekida liječenja.

Doziranje u djece i adolescenata s poliartritičnim oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa

Bolesnike s juvenilnim idiopatskim artritismom treba uvijek uputiti na reumatološki odjel specijaliziran za liječenje djece/adolescenata.

Preporučena doza je 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² tjelesne površine tjedno. U slučajevima refrakternim na terapiju, tjedna se doza može povećati na 20 mg (10 ml)/m² tjelesne površine tjedno. Međutim, ako se poveća doza, indicirano je učestalije praćenje.

Doziranje u odraslih s teškim oblicima psorijaze i odraslih bolesnika s psorijatičnim artritismom

Preporučuje se primjena probne doze od 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) tjedan dana prije započinjanja terapije kako bi se otkrile nuspojave koje se javljaju rano. Ako su tjedan kasnije rezultati odgovarajućih laboratorijskih testova uredni, može se započeti s liječenjem. Preporučena početna doza iznosi 7,5 mg (3,75 ml) metotreksata jednom tjedno. Dozu treba povećati postupno, ali uglavnom ne bi smjela premašiti tjednu dozu od 25 mg metotreksata. Uobičajena doza je 10 mg-25 mg (5 ml-12,5 ml) jednom tjedno. Doze veće od 20 mg (10 ml) tjedno mogu se povezati sa značajnim povećanjem toksičnosti, osobito s depresijom koštane srži.

Odgovor na liječenje može se obično očekivati nakon približno 4-8 tjedana. Kada se postigne željeni ishod liječenja, dozu treba postupno smanjiti na najnižu moguću učinkovitu dozu održavanja.

Na dan određen za primjenu lijeka, tjedna doza može se uzeti i odjedanput ili u 2 do 3 podijeljene doze. U oba slučaja, doza se uzima samo jednom tjedno.

Onkologija

Doziranje u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji

U terapiji održavanja akutne limfoblastične leukemije (ALL) u djece u dobi od 3 i više godina, adolescenata i odraslih, metotreksat se primjenjuje u niskoj dozi u kombinaciji s drugim citostaticima u okviru složenih protokola. Liječenje bi trebalo pratiti važeće protokole terapije.

Opće prihvaćene pojedinačne doze kreću se u rasponu od 20-40 mg (10-20 ml)/m² tjelesne površine.

Ako se metotreksat primjenjuje u kombinaciji s režimima kemoterapije, prilikom određivanja doziranja treba uzeti u obzir preklapanje toksičnosti s komponentama drugog lijeka.

Više doze potrebno je davati parenteralno.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika metotreksat treba primjenjivati s oprezom. Liječenje treba pratiti trenutno objavljene protokole terapije za djecu (vidjeti dio 4.4).

Doze se obično temelje na tjelesnoj površini bolesnika, a terapija održavanja predstavlja dugoročno liječenje.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Metotreksat treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, juvenilnim artritisom, psorijazom i psorijatičnim artritisom dozu treba prilagoditi kako je prikazano u nastavku. Za onkološku indikaciju potrebno je uzeti u obzir i preporuke iz objavljenih protokola.

| Klirens kreatinina (ml/min) | % doze koju treba primijeniti |
|--|--------------------------------------|
| >60 | 100 |
| 30-59 | 50 |
| <30 | Jylamvo se ne smije primijeniti. |

Oštećenje jetre

U bolesnika sa značajnom postojećom ili prethodnom bolešću jetre, a osobito ako je prouzročena alkoholom, metotreksat, ako uopće, treba primjenjivati samo s najvećim oprezom. Ako su razine bilirubina >5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksat je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od 3 godine jer su za ovu skupinu bolesnika dostupni nedostadni podaci o djelotvornosti i sigurnosti.

Starije osobe

Zbog slabije funkcije jetre i bubrega te niskih rezervi folatne kiseline koje se javljaju s uznapredovalom dobi, u starijih bolesnika (65 godina i stariji) treba razmotriti smanjenje doze. Osim toga, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućih ranih znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 4.8 i 5.2).

Bolesnici s patološkim nakupljanjem tekućine (pleuralna efuzija, ascites)

S obzirom da se poluvijek metotreksata može četverostruko produžiti u bolesnika s patološkim nakupljanjem tekućine, može biti potrebno smanjiti dozu, a u nekim slučajevima čak i prekinuti primjenu metotreksata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). O količini smanjenja doze treba odlučivati za svaki slučaj pojedinačno.

Način primjene

Jylamvo je samo za peroralnu primjenu.

Ovaj se lijek može uzimati uz jelo ili natašte.

Otopina se dobije spremna za primjenu, a mora se progutati s malo vode kako bi se iz usne šupljine uklonili ostaci metotreksata.

Za točno mjerenje propisane doze priložena je oralna štrcaljka za doziranje od 10 ml (vidjeti uputu o lijeku).

Ako primjena peroralnim putem nije uspješna, indicirana je promjena na parenteralni oblik doziranja. To se može provoditi primjenom metotreksata intramuskularno ili supkutano, a preporučuje se za bolesnike koji pokazuju neodgovarajuću apsorpciju oralnog oblika metotreksata ili koji peroralnu primjenu ne podnose dobro.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- oštećenje jetre (razine bilirubina su >5 mg/dl [$85,5$ μ mol/l], vidjeti dio 4.2).
- zlouporaba alkohola.
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min, vidjeti dio 4.2).
- postojeći poremećaji krvi kao što su hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija.
- imunodeficijencija
- teške, akutne ili kronične infekcije kao što su tuberkuloza i HIV
- stomatitis, ranice u usnoj šupljini i poznati aktivni gastrointestinalni ulkusi
- dojenje (vidjeti dio 4.6).
- istodobno cijepljenje živim cjepivima.

Dodatno za neonkološke indikacije

- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oralna otopina sadrži 2 mg metotreksata u jednom ml otopine; mjerne oznake na štrcaljki za doziranje navedene su u ml a ne mg; potrebno je paziti da se propiše ispravan volumen doze. Bolesnike s reumatološkim ili dermatološkim bolestima mora se nedvosmisleno uputiti da se lijek uzima samo jednom tjedno, a ne jednom dnevno. Nepravilna primjena metotreksata može rezultirati teškim i čak smrtonosnim nuspojavama. Medicinsko osoblje i bolesnici moraju dobiti jasne upute.

Liječnik koji propisuje lijek mora na receptu naznačiti dan uzimanja lijeka.

Liječnik koji propisuje lijek mora provjeriti da bolesnici razumiju da se lijek Jylamvo (metotreksat) smije uzeti samo jedanput tjedno.

Bolesnike se mora uputiti na važnost pridržavanja rasporeda uzimanja lijeka jednom tjedno.

Bolesnike se mora pratiti tijekom liječenja na odgovarajući način kako bi se znakove mogućih toksičnih učinaka ili nuspojava otkrilo i procijenilo s minimalnom odgodom.

Stoga metotreksat smiju primjenjivati ili njegovu primjenu nadzirati samo liječnici sa znanjem i iskustvom u primjeni terapije antimetabolitima.

Posebno strogo praćenje bolesnika indicirano je nakon prethodne radioterapije (osobito zdjelice), funkcionalnog oštećenja hematopoetskog sustava (npr. nakon prethodne radio- ili kemoterapije), narušenog općeg stanja, a također i kod uznapredovale dobi te u vrlo male djece.

Zbog mogućnosti pojave teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, nadležni liječnik mora bolesnike opširno upoznati s uključenim rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučenim mjerama sigurnosti. Bolesnike se treba uputiti da moraju odmah obavijestiti liječnika ako im se pojave bilo kakvi simptomi predoziranja te da simptome predoziranja treba pratiti (uključujući redovne laboratorijske testove).

Doze veće od 20 mg (10 ml) tjedno mogu biti povezane sa znatnim povećanjem toksičnosti, osobito s depresijom koštane srži.

Zbog odgođenog izlučivanja metotreksata u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, takve bolesnike treba liječiti s posebnim oprezom i to samo niskim dozama metotreksata (vidjeti dio 4.2).

Metotreksat se smije primjenjivati samo s velikim oprezom, ako uopće, u bolesnika sa značajnom bolešću jetre, posebice ako je/je bila povezana s alkoholom.

Plodnost

Zabilježeno je da metotreksat u ljudi uzrokuje poremećaj plodnosti, oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju, tijekom liječenja i u kratkom razdoblju nakon prestanka liječenja, utječući na spermatogenezu i oogenezu tijekom razdoblja primjene – učinci koji su, čini se, reverzibilni nakon prestanka primjene.

Teratogenost – reproduktivni rizici

Metotreksat u ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i fetalne malformacije. Stoga je bolesnice reproduktivne dobi potrebno upoznati s mogućim učincima na reprodukciju, gubitak trudnoće i urođene malformacije (vidjeti dio 4.6).

U neonkološkim indikacijama potrebno je potvrditi nepostojanje trudnoće prije primjene lijeka Jylamvo. Ako se lijek primjenjuje u spolno zrelih bolesnika, mora se primjenjivati učinkovita kontracepcija tijekom liječenja i još najmanje šest mjeseci nakon toga.

Za savjet o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Preporučeni pregledi i sigurnosne mjere

Prije početka liječenja ili po nastavku liječenja nakon razdoblja oporavka

Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima, pretrage jetrenih enzima, bilirubina, serumskog albumina, rendgensku snimku prsnog koša i testove funkcije bubrega. Ako je klinički indicirano, potrebno je isključiti tuberkulozu i hepatitis B i C.

Tijekom liječenja

Testovi navedeni u nastavku moraju se provoditi svaki tjedan prva dva tjedna, zatim svaka dva tjedna u mjesecu koji slijedi, a nakon toga ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, najmanje jednom mjesečno tijekom sljedećih šest mjeseci te potom barem svaka tri mjeseca.

Učestalije praćenje treba uzeti u obzir kada se povećava doza. Posebice, starije bolesnike treba pratiti u kratkim vremenskim razmacima zbog ranih znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

- Pregled usne šupljine i grla zbog mogućih *promjena na sluznici*.
- *Kompletna krvna slika* s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima. Hematopoetska supresija izazvana metotreksatom može nastupiti naglo i pri naizgled sigurnim dozama. U slučaju svakog ozbiljnog smanjenja broja leukocita ili trombocita, liječenje se mora odmah prekinuti i započeti odgovarajuću potpurnu terapiju. Bolesnike treba poticati da liječnika obavijeste o svim znakovima i simptomima koji mogu upućivati na infekciju. U bolesnika koji istodobno uzimaju hematotoksične lijekove (npr. leflunomid), potrebno je pažljivo pratiti krvnu sliku i broj trombocita.
- *Testovi funkcije jetre* - posebnu pozornost treba posvetiti pojavi toksičnosti jetre. Liječenje se ne smije započeti ili ga treba prekinuti ako testovi funkcije jetre ili biopsije jetre pokažu bilo kakve poremećaje ili ako se oni razviju tijekom terapije. Takve poremećene vrijednosti trebaju se vratiti na normalne vrijednosti unutar dva tjedna, a nakon toga liječenje se može nastaviti prema odluci liječnika.

Testovi jetrenih enzima u serumu Prolazna povišenja transaminaza na vrijednosti dvostruko ili trostruko veće od normalnih, javljaju se u 13-20 % bolesnika. Trajno poremećene vrijednosti jetrenih enzima i/ili sniženje serumskog albumina mogu ukazivati na tešku hepatotoksičnost. U

reumatološkim indikacijama nema dokaza koji bi poduprli provođenje biopsije jetre u svrhu praćenja hepatotoksičnosti. Mišljenja o potrebi provođenja biopsije jetre prije i tijekom terapije u bolesnika s psorijazom proturječna su.

Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ustanovilo jesu li serijski testovi funkcije jetre ili određivanja propeptida kolagena tipa III odgovarajući načini otkrivanja hepatotoksičnosti. Ova procjena trebala bi razlikovati bolesnike u kojih ne postoje čimbenici rizika od onih u kojih ti rizici postoje, kao što je primjerice prethodna prekomjerna konzumacija alkohola, trajno povišeni jetreni enzimi, bolest jetre u anamnezi, nasljedna bolest jetre u obiteljskoj anamnezi, šećerna bolest, pretilost i značajna izloženost hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama u prošlosti, kao i produljeno liječenje metotreksatom ili kumulativna ukupna doza od 1,5 g ili više.

Ako su jetreni enzimi neprekidno povišeni, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Zbog svog potencijalno toksičnog učinka na jetru, tijekom liječenja metotreksatom ne smiju se uzimati dodatni hepatotoksični lijekovi, osim *ako je to neodgodivo potrebno*, a konzumaciju alkohola treba izbjegavati ili smanjiti (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koji istodobno uzimaju druge hepatotoksične lijekove (npr. leflunomid), potrebno je pažljivije praćenje jetrenih enzima. To treba uzeti u obzir i tijekom istodobne primjene hematotoksičnih lijekova.

Povećan oprez potreban je u bolesnika sa šećernom bolešću ovisnom o inzulinu, jer se u pojedinačnim slučajevima ciroza jetre razvila bez ikakvih povećanja transaminaza tijekom liječenja metotreksatom.

- Funkciju bubrega treba pratiti na temelju testova funkcije bubrega i analize mokraće. Ako su razine serumskog kreatinina povišene, dozu je potrebno smanjiti. Ako je klirens kreatinina niži od 30 ml/min, liječenje metotreksatom ne smije se provoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Liječenje umjereno visokim i visokim dozama metotreksata ne smije se započeti ako su pH vrijednosti mokraće manje od 7,0. Alkalizacija mokraće mora se testirati ponovljenim praćenjem pH vrijednosti (vrijednost veća ili jednaka 6,8) tijekom najmanje prvih 24 sata nakon početka primjene metotreksata.

- Pregled dišnog sustava - bolesnike se mora pratiti zbog simptoma poremećaja plućne funkcije te provesti testove funkcije pluća ako je potrebno. Simptomi povezani s plućima (osobito suh, neproduktivan kašalj) ili nespecifični pneumonitis koji se javlja tijekom liječenja metotreksatom, može biti znak potencijalno opasnog oštećenja i zahtijeva prekid liječenja te pažljivo praćenje. Iako su kliničke slike različite, za bolesnike s plućnim bolestima izazvanim metotreksatom tipično je da imaju vrućicu, kašalj, dispneju ili hipoksemiju. Mora se napraviti rendgen prsnog koša kako bi se mogla isključiti infekcija. Može se pojaviti akutna ili kronična intersticijska pneumonija, često povezana s eozinofilijom krvi, a zabilježeni su i smrtni slučajevi. Bolesnike treba upozoriti na rizike od pneumonije i savjetovati da se odmah obrate liječniku ako razviju uporni kašalj ili upornu dispneju.

Pored toga, zabilježeni su slučajevi plućne alveolarne hemoragije pri primjeni metotreksata u reumatološkim i njima povezanim indikacijama. Ovaj događaj također se može povezati s vaskulitisom i ostalim komorbiditetima. Kod sumnje na plućnu alveolarnu hemoragiju potrebno je razmotriti hitne pretrage radi potvrđivanja dijagnoze.

U bolesnika s plućnim simptomima primjenu metotreksata treba prekinuti i odmah obaviti pregled (uključujući rendgensko snimanje prsnog koša) kako bi se isključilo infekciju i tumore. U slučaju sumnje na bolest pluća izazvanu metotreksatom, potrebno je započeti liječenje kortikosteroidima, a liječenje metotreksatom ne smije se više započinjati.

Plućni simptomi zahtijevaju brzo postavljanje dijagnoze i prekid terapije metotreksatom. Plućne

bolesti izazvane metotreksatom, kao što je pneumonitis, mogu se pojaviti akutno i u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, nisu uvijek potpuno reverzibilne i dosad su primijećene pri svim dozama (uključujući niske doze od 7,5 mg (3,75 ml tjedno).

Tijekom liječenja metotreksatom mogu se pojaviti oportunističke infekcije, uključujući pneumoniju izazvanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* koja može imati i smrtni ishod. Ako bolesnik razvije plućne simptome, potrebno je razmotriti mogućnost da se radi o pneumoniji izazvanoj gljivicom *Pneumocystis jirovecii*.

Poseban oprez potreban je u bolesnika s oštećenom plućnom funkcijom.

Poseban oprez potreban je također u prisutnosti neaktivnih kroničnih infekcija (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ili C) jer može doći do aktivacije tih infekcija.

Oštećenje bubrega i bolesnici pod rizikom od oštećenja bubrega

Budući da se metotreksat izlučuje uglavnom putem bubrega, ako postoji oštećenje bubrega očekuju se njegove povišene koncentracije, što može rezultirati teškim nuspojavama.

Ako postoji mogućnost oštećenja bubrega (npr. u starijih osoba), praćenje treba provoditi u kraćim vremenskim razmacima. To se posebno odnosi na slučajeve kada se istodobno primjenjuju lijekovi koji utječu na eliminaciju metotreksata ili oni koji uzrokuju oštećenje bubrega (npr. NSAIL-ovi) ili koji mogu potencijalno dovesti do oštećenja hematopoeze.

Ako su prisutni čimbenici rizika kao što su poremećaji bubrega, uključujući blago oštećenje bubrega, primjena u kombinaciji s NSAIL-ovima ne preporučuje se. Dehidracija također može pojačati i toksičnost metotreksata.

(Vidjeti praćenje funkcije bubrega.)

Imunološki sustav

Zbog svog učinka na imunološki sustav, metotreksat može narušiti odgovor na cjepiva i utjecati na rezultate imunoloških testova. Istodobno se ne smiju provoditi cijepljenja živim cjepivima.

Zloćudni limfomi

U bolesnika koji primaju nisku dozu metotreksata mogu se pojaviti zloćudni limfomi; u tom se slučaju terapija mora prekinuti. Ako se limfom ne povuče spontano, potrebno je započeti s citotoksičnom terapijom.

Pleuralne efuzije ili ascites

Pleuralne efuzije i ascites treba drenirati prije započinjanja liječenja metotreksatom (vidjeti dio 4.2).

Stanja koja uzrokuju dehidraciju, kao što su povraćanje, proljev ili stomatitis

Stanja koja uzrokuju dehidraciju, kao što su povraćanje, proljev ili stomatitis, mogu povećati toksičnost koja je posljedica povišenih razina djelatne tvari. U tom se slučaju liječenje metotreksatom mora prekinuti dok simptomi ne nestanu.

Važno je odrediti svako povećanje razina djelatne tvari u okviru 48 sati od primjene terapije; inače može doći do ireverzibilne toksičnosti uzrokovane metotreksatom.

Proljev i ulcerativni stomatitis mogu biti znakovi toksičnih učinaka i zahtijevaju prekid liječenja; inače može doći do perforacije crijeva i posljedičnog hemoragijskog enteritisa te smrtnog ishoda. Liječenje se mora prekinuti nakon pojave hematemeze, stolice crne boje ili krvi u stolici.

Dodavanje folatne kiseline

Ako se pojavi akutna toksičnost metotreksata, bolesnicima može biti potrebno liječenje folinatnom kiselinom. U bolesnika s reumatoidnim artritismom ili psorijazom, dodaci folatne ili folinatne kiseline mogu smanjiti toksičnost metotreksata, kao što su gastrointestinalni simptomi, stomatitis, alopecija i povišeni jetreni enzimi.

Preporučuje se provjeriti razine vitamina B12 prije početka primjene dodataka folatne kiseline, osobito

u odraslih starijih od 50 godina, jer unos folatne kiseline može maskirati nedostatak vitamina B12.

Vitaminski proizvodi

Vitaminski pripravci ili drugi proizvodi koji sadrže folatnu kiselinu, folinatnu kiselinu ili njihove derivate mogu smanjiti učinkovitost metotreksata (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Dermatitis i opekline od sunca

Dermatitis izazvan zračenjem i opekline od sunca mogu se ponovno pojaviti tijekom terapije metotreksatom (odzivne reakcije). Psorijatične lezije mogu se pogoršati pri izlaganju ultraljubičastom zračenju i istodobnoj primjeni metotreksata.

Kožna toksičnost

Teške, ponekad smrtonosne dermatološke reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) ili Stevens-Johnsonov sindrom, zabilježene su nakon jedne ili više doza metotreksata.

Encefalopatija/leukoencefalopatija

Budući da je u bolesnika s rakom liječenih metotreksatom bilo slučajeva encefalopatije/leukoencefalopatije, to se ne može isključiti ni u bolesnike s drugim indikacijama.

Upozorenja na pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) i etilparahidroksibenzoat (E214). Može prouzročiti alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizik od interakcije NSAIL-ova i metotreksata treba razmotriti u bolesnika s niskom dozom metotreksata, osobito u slučaju oštećene funkcije bubrega. Ako se mora primjenjivati kombinirana terapija, potrebno je pratiti krvnu sliku i funkciju bubrega. Potreban je oprez ako se NSAIL-ovi i metotreksat primijene unutar 24 sata, jer se u tom slučaju razine metotreksata u plazmi mogu povećati te posljedično povećava toksičnost. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je primjena NSAIL-ova uključujući salicilatnu kiselinu rezultirala smanjenim tubularnim izlučivanjem metotreksata, a time i pojačanjem njegovih toksičnih učinaka. Međutim, u kliničkim ispitivanjima u kojima su NSAIL-ovi i salicilatna kiselina primjenjivani kao adjuvantni lijekovi u bolesnika s reumatoidnim artritisom, nije bilo opaženo povećanje nuspojava. Liječenje reumatoidnog artritisa takvim lijekovima može se nastaviti tijekom terapije niskom dozom metotreksata, ali samo pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Bolesnike koji za vrijeme liječenja metotreksatom uzimaju potencijalno hepatotoksične lijekove (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin i retinoide) treba pažljivo pratiti zbog moguće povećane hepatotoksičnosti. Tijekom liječenja metotreksatom treba se izbjegavati konzumacija alkohola (vidjeti dio 4.4). Redovita konzumacija alkohola i primjena dodatnih hepatotoksičnih lijekova povećavaju vjerojatnost za hepatotoksične nuspojave metotreksata.

Primjena dodatnih hematotoksičnih lijekova (npr. metamizol) povećava vjerojatnost teških hematotoksičnih nuspojava metotreksata.

U obzir se moraju uzeti farmakokinetičke interakcije metotreksata, antikonvulziva (smanjene razine metotreksata u serumu) i 5-fluorouracila (produljen poluvijek 5-fluorouracila).

Salicilati, fenilbutazon, difenilhidantoin (= fenitoin), barbiturati, trankvilizatori, oralni kontraceptivi, tetraciklini, derivati amidopirina, sulfonamidi, tiazidni diuretici, oralni hipoglikemici, doksorubicin i p-aminobenzoatna kiselina istiskuju metotreksat s mjesta vezanja na serumskom albuminu što povećava njegovu bioraspoloživost, a time i toksičnost (neizravno povećanje doze).

Probenecid i slabe organske kiseline također mogu smanjiti tubularno izlučivanje metotreksata i time neizravno prouzročiti povećanje doze.

Antibiotici kao što su penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin i cefalotin mogu u

pojedinačnim slučajevima smanjiti bubrežni klirens metotreksata, tako da se mogu pojaviti povišene koncentracije metotreksata u serumu, praćene hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću. Oralni antibiotici kao što su tetraciklini, kloramfenikol i antibiotici širokog spektra koji se ne apsorbiraju, mogu smanjiti apsorpciju metotreksata u crijevima ili ometati njegovu enterohepatičku cirkulaciju inhibicijom crijevne flore ili supresijom metabolizma bakterija.

U slučaju (prethodnog) liječenja lijekovima koji mogu imati štetne učinke na koštanu srž (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), mora se uzeti u obzir mogućnost hematopoetskih poremećaja.

Istodobna terapija lijekovima koji mogu prouzročiti nedostatak folatne kiseline (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) može rezultirati povećanom toksičnošću metotreksata. Stoga je potreban poseban oprez u bolesnika s postojećim nedostatkom folatne kiseline.

Suprotno tome, istodobna primjena lijekova koji sadrže folinatnu kiselinu ili vitaminskih pripravaka koji sadrže folatnu kiselinu ili derivate može narušiti djelotvornost metotreksata.

Kombinacija metotreksata i sulfasalazina može povećati učinak metotreksata, jer sulfasalazin uzrokuje inhibiciju sinteze folatne kiseline. To može rezultirati povećanim rizikom od nuspojava, iako je u nekoliko opitivanja to opaženo samo u pojedinim bolesnika.

Ciklosporin može pojačati djelotvornost i toksičnost metotreksata. Postoji rizik od prekomjerne imunosupresije uz rizik od limfoproliferacije kada se primjenjuje ta kombinacija.

Dušični oksidul (dušikov(I) oksid) pojačava učinak metotreksata na metabolizam folata uzrokujući pojačanu toksičnost, poput teške, nepredvidive mijelosupresije, stomatitisa i neurotoksičnosti kod intratekalne primjene. Iako se ovaj učinak može umanjiti primjenom kalcijeva folinata, istodobna primjena se mora izbjegavati.

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe poput omeprazola ili pantoprazola može rezultirati interakcijama: istodobna primjena metotreksata i omeprazola rezultirala je odgođenom eliminacijom metotreksata putem bubrega. U jednom slučaju u kojem je metotreksat bio kombiniran s pantoprazolom, eliminacija metabolita 7-hidroksimetotreksata putem bubrega bila je inhibirana te su se pojavili mialgija i drhtanje.

Primjena prokarbazina tijekom terapije visokom dozom metotreksata povećava rizik od oštećenja bubrežne funkcije.

Tijekom terapije metoteksatom treba izbjegavati prekomjernu konzumaciju pića koja sadrže kofein ili teofilin (kava, pića s dodatkom kofeina, crni čaj) jer se učinak metoteksata može smanjiti zbog moguće interakcije metoteksata i metilksantina na receptorima za adenzin.

Kombinirana terapija metoteksata i leflunomida može povećati rizik od pancitopenije.

Osobito u slučaju ortopedskih kirurških zahvata pri kojima postoji visoki rizik od infekcije, kombinirana terapija metoteksata i imunomodulatornih lijekova mora se primjenjivati s oprezom.

Kolestiramin može povećati eliminaciju metoteksata koja se ne događa putem bubrega, ometajući enterohepatičku cirkulaciju.

Mogućnost odgođenog klirensa metoteksata treba uzeti u obzir u kombinaciji s drugim citostaticima.

Radioterapija tijekom primjene metoteksata može povećati rizik od nekroze mekih tkiva ili kostiju.

Metoteksat može smanjiti klirens teofilina. Stoga tijekom istodobne terapije s metoteksatom treba pratiti razine teofilina u serumu.

Kombinirana primjena merkaptopurina i metotreksata može povećati bioraspoloživost merkaptopurina, moguće kao rezultat inhibicije metabolizma merkaptopurina.

S obzirom na njegove moguće učinke na imunološki sustav, metotreksat može dovesti do lažnih rezultata cijepljenja i pretraga (imunoloških postupaka za procjenu imunološke reakcije). Tijekom terapije metotreksatom potrebno je izbjegavati istodobno cijepljenje živim cjepivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Tijekom terapije metotreksatom žene ne smiju zatrudnjeti, i moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja metotreksatom i još najmanje 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 4.4). Prije započinjanja terapije žene reproduktivne dobi moraju biti upoznate s rizicima od malformacija povezanih s primjenom metotreksata te se provođenjem odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću, mora sa sigurnošću isključiti svaka mogućnost postojanja trudnoće. Tijekom terapije testovi na trudnoću moraju se ponavljati prema kliničkim potrebama (npr. nakon svakog prekida u kontracepciji). Bolesnice reproduktivne dobi mora se savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca

Nije poznato je li metotreksat prisutan u sjemenu muškarca. Utvrđeno je da je metotreksat genotoksičan u ispitivanjima na životinjama, tako da se genotoksični učinak na spermatozoide ne može u potpunosti isključiti. Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećani rizik od malformacija ili pobačaja nakon paternalnog izlaganja niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg [15 ml]/tjedan). Za više doze nema dovoljno podataka za procjenu rizika od malformacija ili pobačaja nakon paternalnog izlaganja metotreksatu.

Kao mjera predostrožnosti, spolno aktivnim muškim bolesnicima ili njihovim partnericama savjetuje se primjenjivati pouzdanu metodu kontracepcije tijekom liječenja muškarca i još najmanje 6 mjeseci nakon prestanka primjene metotreksata. Muškarci ne smiju donirati sjeme tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon prestanka primjene metotreksata.

Trudnoća

Metotreksat je kontraindiciran tijekom trudnoće u neonkološkim indikacijama (vidjeti dio 4.3). Ako se tijekom liječenja i još do 6 mjeseci nakon prestanka liječenja metotreksatom dogodi trudnoća, potrebno je pružiti liječnički savjet o rizicima štetnog učinka na dijete povezanog s terapijom i potrebno je provoditi ultrazvučne preglede radi potvrde normalnog razvoja fetusa. U ispitivanjima na životinjama metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, osobito tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da je metotreksat teratogen u ljudi; zabilježeno je da uzrokuje fetalnu smrt, pobačaje i/ili kongenitalne abnormalnosti (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, središnjeg živčanog sustava i udova).

Metotreksat ima snažno teratogeno djelovanje u ljudi, s povećanim rizikom od spontanih pobačaja, zastoja intrauterinog rasta i urođenih malformacija u slučaju izlaganja tijekom trudnoće.

- Spontani pobačaji prijavljeni su u 42,5 % trudnica izloženih terapiji niskom dozom metotreksata (manje od 30 mg [15 ml]/tjedan), u usporedbi sa stopom od 22,5 % u bolesnica sa istom bolešću liječenih drugim lijekovima umjesto metotreksata.
- Velike urođene mane javile su se u 6,6 % živorođene djece u žena izloženih terapiji niskom dozom metotreksata (manje od 30 mg [15 ml]/tjedan) tijekom trudnoće, u usporedbi s oko 4 % živorođene djece u bolesnica sa istom bolešću liječenih drugim lijekovima umjesto metotreksata.

Nema dovoljno dostupnih podataka o izloženosti dozama metotreksata većim od 30 mg [15 ml]/tjedan) tijekom trudnoće, ali se očekuje veća stopa spontanih pobačaja i urođenih malformacija, osobito pri dozama uobičajeno primjenjivanim u onkološkim indikacijama.

Kada je primjena metotreksata bila prekinuta prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

Kada se primjenjuje u onkološkim indikacijama, metotreksat se ne smije uzimati u trudnoći, osobito u prvom tromjesečju. U svakom pojedinačnom slučaju korist liječenja mora se odvagnuti u odnosu na mogući rizik za fetus. Ako se lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima metotreksat, bolesnicu treba obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Dojenje

Budući da metotreksat prelazi u majčino mlijeko i može uzrokovati toksičnost u dojenčadi, liječenje je kontraindicirano u razdoblju laktacije (vidjeti dio 4.3). Ako primjena u razdoblju dojenja postane neophodna, dojenje treba prekinuti prije liječenja.

Plodnost

Metotreksat utiče na spermatogenezu i oogenezu i može smanjiti plodnost. U ljudi je zabilježeno da metotreksat uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju. Čini se da su ovi učinci u većini slučajeva reverzibilni nakon prekida terapije. U onkološkim indikacijama ženama koje planiraju zatrudnjati savjetuje se da se prije terapije obrate centru za genetičko savjetovanje ako je moguće, a muškarci bi trebali potražiti savjet o mogućnosti pohrane sperme prije nego što započnu s terapijom, budući da metotreksat može biti genotoksičan pri višim dozama (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metotreksat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer se tijekom liječenja mogu pojaviti poremećaji središnjeg živčanog sustava poput umora, omaglice ili omamljenosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Općenito, smatra se da su incidencija i težina nuspojava povezane s dozom.

U antineoplastičnom liječenju, mijelosupresija i mukozitis prevladavajući su toksični učinci metotreksata koji ograničavaju dozu. Težina tih reakcija ovisi o dozi, načinu i trajanju primjene metotreksata. Mukozitis se najčešće javlja oko 3 do 7 dana nakon primjene metotreksata, leukopenija i trombocitopenija slijede nekoliko dana poslije. U bolesnika u kojih mehanizmi eliminacije nisu oštećeni, mijelosupresija i mukozitis uglavnom su reverzibilni unutar 14 do 28 dana.

Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju supresiju koštane srži, plućnu toksičnost, hepatotoksičnost, toksičnost bubrega, neurotoksičnost, tromboembolijske događaje, anafilaktični šok i Stevens-Johnsonov sindrom.

Najčešće primijećene (vrlo česte) nuspojave metotreksata uključuju gastrointestinalne poremećaje (npr. stomatitis, dispepsija, bol u abdomenu, mučnina, gubitak apetita) i poremećeni testovi funkcije jetre (npr. povišene vrijednosti alanin aminotransferaza (ALAT), aspartat aminotransferaza (ASAT), bilirubina, alkalne fosfataze). Druge nuspojave koje se učestalo događaju (česte) jesu leukopenija, anemija, trombopenija, glavobolja, umor, omamljenost, pneumonija, intersticijski alveolitis/pneumonitis često povezan s eozinofilijom, oralnim ulkusima, proljevom, egzantemom, eritemom i pruritusom.

Pojava i težina nuspojava ovise o dozi i učestalosti primjene metotreksata. Međutim, kako se teške nuspojave mogu pojaviti čak i kod niskih doza neophodno je da nadležni liječnik pažljivo prati bolesnike (vidjeti dio 4.4).

Većina nuspojava je reverzibilna ako se otkriju rano. Ako se takve nuspojave pojave, dozu treba smanjiti ili prekinuti liječenje te poduzeti odgovarajuće protumjere (vidjeti dio 4.9). Terapija metotreksatom smije se nastaviti samo uz poseban oprez, nakon pažljivog razmatranja potrebe za

liječenjem te uz povećanu pozornost zbog mogućeg povratka toksičnosti.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti navedene u tablici definirane su na temelju MeDRA-ine konvencije:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane redosljedom od vrlo ozbiljnih do manje ozbiljnih.

| Klasifikacija organskih sustava | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | vrlo rijetko | Nepoznato |
|---|------------|--|--|-------------------------|---|--|
| Infekcije i infestacije | | infekcije | oportunističke infekcije (katkad smrtonosne) | herpes zoster | sepsa, infekcije izazvane citomegalovirusom | nokardioza, histoplazmoza i kriptokokoza, diseminirani herpes simpleks |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | | | limfom ¹ | | | |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | leukocitopenija, trombocitopenija, anemija | pancitopenija, agranulocitoza, hematopoetski poremećaji | megaloblastična anemija | depresija koštane srži (teški tijek), aplastična anemija, limfoproliferativni poremećaj ² , eozinofilija, neutropenija, limfadenopatija | hemoragije |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | alergijske reakcije, anafilaktični šok, vrućica, zimica, | | imunosupresija, alergijski vaskulitis (težak toksički simptom), hipogamaglobulinemija | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | šećerna bolest | | | |
| Psijatrijski poremećaji | | | depresija | promjene raspoloženja | nesanica | |
| Poremećaji živčanog sustava | | glavobolja, umor, omamljenost | konvulzije, vrtoglavica, konfuzija | hemipareza, pareza | cerebralni edem, akutni aseptički meningitis s meningizmom (paraliza, povraćanje), letargija, prolazna blaga kognitivna disfunkcija, psihoze, afazija, bol, mišićna astenija ili parestezija udova, promjene osjeta | encefalopatija/ leukoencefalopatija |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|---|
| | | | | | okusa (metalni okus) iritacija, disartrija, neuobičajene kranijalne senzacije, tinitus | |
| Poremećaji oka | | | | teške smetnje vida | retinopatija, konjunktivitis | |
| Srčani poremećaji | | | | perikarditis, perikardijalna efuzija, perikardijalna tamponada | | |
| Krvožilni poremećaji | | | | tromboembolijske reakcije (uključujući arterijski i cerbralnu trombozu, tromboflebitis, trombozu dubokih vena nogu, trombozu vena mrežnice, plućnu emboliju), hipotenzija | | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | intersticijski alveolitis/pneumoni ja (može biti smrtonosno) | plućna fibroza | respiratorna paraliza, reakcije nalik bronhijalnoj astmi kao što su kašalj, dispneja i patološke promjene u testovima plućne funkcije, faringitis | pneumonija uzrokovana gljivicom <i>Pneumocystis jirovecii</i> i druge infekcije pluća, kronična opstruktivna plućna bolest, pleuralna efuzija | plućna alveolarna hemoragija ³ |
| Poremećaji probavnog sustava | gubitak apetita, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu , upala i ulceracija sluznice usta i grla, stomatitis, dispepsija | proljevanje | ulceracija i krvarenje u gastrointestinalno m sustavu | pankreatitis, enteritis, malapsorpcija, melena, gingivitis | toksični megakolon, hematemeza | |
| Poremećaji jetre i žuči | porast enzima povezanih s jetrom (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalna fosfataza i bilirubin) | | steatoza jetre, fibroza i ciroza, snižen serumski albumin | akutni hepatitis i hepatotoksičnost | akutna degeneracija jetre, zatajenje jetre, reaktivacija kroničnog hepatitisa | hepatitis i zatajenje jetre ⁴ |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | eritem, egzantem, pruritus | teške manifestacije toksičnosti: vaskulitis, herpetiformne kožne erupcije, | povećane promjene pigmenta nokta, oniholiza, akne, petehije, | akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazija, hidradenitis | |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|---|
| | | | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), povećanje broja reumatoidnih čvorica, bolne erozije psorijatičnog plaka fotoosjetljivost, povećana pigmentacija kože, gubitak kose, narušeno cijeljenje rana, urtikarija | nastanak modrica, multiformni eritem, kožne eritematozne erupcije, psorijatične lezije mogu se pogoršati uz istodobnu UV terapiju, radijacijski dermatitis i opekline od sunca mogu se pojaviti kao "odzivna reakcija" | | |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | | osteoporoza, artralgiya, mijalgija | prijelom zamora | | Osteonekroza čeljusti (uslijed limfoproliferativnih poremećaja) |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | nefropatija, upala i ulceracija mokraćnog mjehura (moguće s hematurijom), dizurija | zatajenje bubrega, oligurija, anurija, azotemija | proteinurija | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | | upala i ulceracija rodnice | oligospermija, poremećaj menstruacije | neploidnost, gubitak libida, impotencija, iscjedak iz rodnice, ginekomastija | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | | | vrućica | |

¹može biti reverzibilan - vidjeti dio 4.4

²limfom / limfoproliferativni poremećaji: prijavljeni su pojedinačni slučajevi limfoma i drugih limfoproliferativnih poremećaja koji su se povukli u određenom broju slučajeva nakon što je prekinuta primjena metotreksata

³zabilježena pri primjeni metotreksata u reumatološkim i njima povezanim indikacijama

⁴vidjeti napomene o biopsiji jetre u dijelu 4.4

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece i adolescenata jednake onima u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Simptomi nakon oralnog predoziranja pretežno zahvaćaju hematopoetski i gastrointestinalni sustav.

Simptomi uključuju leukocitopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, neutropeniju, mijelosupresiju, mukozitis, stomatitis, oralne ulceracije, mučninu, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i krvarenje.

Prijavljeni su slučajevi predoziranja, katkad sa smrtnim ishodom, zbog pogrešne primjene oralnog metotreksata jednom dnevno umjesto jednom tjedno. U tim slučajevima, najčešće zabilježeni simptomi bile su hematološke i gastrointestinalne reakcije

Zabilježeni su smrtni slučajevi zbog sepse, septičkog šoka, zatajenja bubrega i aplastične anemije.

Terapijsko zbrinjavanje predoziranja

Kalcijev folinat specifičan je antidot za neutralizaciju štetnih toksičnih učinaka metotreksata. U slučaju nehotičnog predoziranja, potrebno je u roku od 1 sata intravenski ili intramuskularno primijeniti dozu kalcijeva folinata, jednaku ili višu od prekomjerne doze metotreksata, a doziranje nastaviti sve dok serumska razina metotreksata ne bude ispod 10^{-7} mol/l.

U slučaju jakog predoziranja, hidracija i alkalinizacija mokraće mogu biti potrebne kako bi se spriječilo taloženje metotreksata i/ili njegovih metabolita u tubulima bubrega. Pokazalo se da ni hemodijaliza ni peritonejska dijaliza ne poboljšavaju eliminaciju metotreksata. Zabilježeno je da se učinkovit klirens metotreksata postigao akutnom intermitentnom hemodijalizom pomoću dijalizatora visokog protoka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici i imunomodulatori, antimetaboliti, analozi folatne kiseline, ATK oznaka: L01BA01

Mehanizam djelovanja

Metotreksat je antagonist folatne kiseline koji, kao antimetabolit, pripada skupini citotoksičnih djelatnih tvari. Djeluje kompetitivnom inhibicijom enzima dihidrofolat reduktaza i tako inhibira sintezu DNK-a.

Dosad nije bilo moguće razjasniti je li djelotvornost metotreksata u liječenju psorijaze, psorijatičnog artritisa i kroničnog poliartritisa zbog protuupalnog ili imunosupresivnog učinka ili do koje mjere porast koncentracije izvanstaničnog adenoza izazvan metotreksatom na mjestima upale pridonosi tom učinku.

Na taj učinak metotreksata uglavnom su osjetljivija tkiva koja brzo proliferiraju kao što su zloćudne stanice, koštana srž, fetalne stanice, kožni epitel i sluznica. Proliferacija stanica obično je veća u zloćudnim tumorima nego u normalnom tkivu, pa metotreksat stoga može izvršiti produljeni učinak na rast zloćudnih stanica bez da ireverzibilno ošteti normalno tkivo.

U psorijazi, proliferacija stanica epitela značajno je veća u usporedbi s normalnom kožom. Ta razlika u brzini proliferacije stanica početna je točka za primjenu metotreksata u posebno teškoj, generaliziranoj psorijazi i psorijatičnom artritisu otpornima na liječenje.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene metotreksat se apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Kada se primijeni u niskim dozama (od $7,5 \text{ mg/m}^2$ do 80 mg/m^2 tjelesne površine), srednja vrijednost bioraspoloživosti metotreksata iznosi približno 70 %, ali moguće su znatne inter- i intra-individualne varijacije (25-100 %). Vršne koncentracije u serumu postižu se unutar 1-2 sata.

Podaci iz randomiziranog ispitivanja u bolesnika s juvenilnim reumatoidnim artritisom (u dobi od 2,8

do 15,1 godine) pokazali su veću oralnu bioraspoloživost metotreksata natašte. U djece s JIA-om, površina ispod krivulje koncentracije metotreksata u plazmi naspram vremena (AUC), normalizirana za dozu, povećala se s dobi djece, a bila je niža nego ona nađena u odraslih. AUC metabolita 7-hidroksimetotreksata normaliziran za dozu nije bio ovisan o dobi.

Distribucija

Metotreksat je otprilike 50 % vezan na serumske proteine. Nakon distribucije, pretežno se skuplja u jetri, bubrezima i slezeni u obliku poliglutamata, koji se mogu zadržati tjednima ili mjesecima.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosi 6-7 sati i pokazuje znatne varijacije (3-17 sati). Poluvijek se može četverostruko produljiti u bolesnika s trećim odjeljkom distribucije (pleuralna efuzija, ascites).

Biotransformacija

Približno 10 % primijenjene doze metotreksata metabolizira se u jetri. Glavni je metabolit 7-hidroksimetotreksat.

Eliminacija

Izlučivanje se pretežno događa u nepromijenjenom obliku glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalnim tubulima putem bubrega.

Približno 5-20 % metotreksata i 1-5 % 7-hidroksimetotreksata eliminira se u žuči. Postoji izražena enterohepatička cirkulacija.

Eliminacija u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izrazito je odgođena. Trenutačno nije poznata narušena eliminacija u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Metotreksat prolazi kroz posteljicu u štakora i majmuna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost

U ispitivanjima kronične toksičnosti u miševa, štakora i pasa, toksični učinci opaženi su u obliku gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Dugoročna ispitivanja u štakora, miševa i hrčaka nisu otkrila dokaze za tumorogeni potencijal metotreksata. Metotreksat izaziva genske i kromosomske mutacije *in vitro* i *in vivo*. Postoji sumnja na mutageni učinak u ljudi.

Reproduktivna toksikologija

Teratogeni učinci opaženi su u četiri životinjske vrste (štakori, miševi, kunići, mačke). U rezus majmuna nisu se javile malformacije usporedive s onima opaženima u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

makrogol 400
glicerol
okus naranče
sukraloza
etilparahidroksibenzoat (E214)
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)
citratna kiselina hidrat
trinatrijev citrat
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

20 mjeseci

Nakon prvog otvaranja

3 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu (vidjeti dio 6.6).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od smeđeg stakla tipa III od 75 ml sa zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja (polipropilenski zatvarač sa zaštitnim pokrovom od ekspaniranog polietilena) koja sadrži 60 ml oralne otopine.

Svako pakiranje sadrži jednu bocu, LDPE nastavak za bocu i bijelu propilensku dozirnu štrcaljku od 10 ml (s većim mjernim oznaka za svaki 1 ml i manjim oznakama na svakih 0,25 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sigurno rukovanje

Svaka osoba koja rukuje metotreksatom treba oprati ruke prije i poslije primjene doze. Kako bi se smanjio rizik od izloženosti, roditelji i njegovatelji trebaju nositi jednokratne rukavice kada rukuju metotreksatom.

Mora se izbjeći dodir s kožom ili sluznicom. Ako metotreksat dođe u doticaj s kožom ili sluznicom, treba ga odmah temeljito oprati sapunom i vodom.

Proliveni lijek mora se odmah obrisati.

Trudnice ili žene koje planiraju zatrudnjati ili dojilje ne smiju rukovati metotreksatom.

Roditeljima, njegovateljima i bolesnicima treba savjetovati da metotreksat čuvaju izvan dohvata djece, poželjno u zaključanom ormariću.

Nehotično gutanje može biti smrtonosno za djecu.

Bocu čuvajte čvrsto zatvorenu kako biste zaštitili integritet lijeka i umanjili rizik od nehotičnog prolijevanja.

Potreban je oprez uobičajen za rukovanje citostaticima.

Upute za uporabu štrcaljke priložene su u pakiranju.

1. Prije rukovanja navucite jednokratne rukavice.
2. Protresite bocu.
3. Skinite zatvarač bočice i gurnite nastavak za bočicu čvrsto u vrh bočice.
4. Vrh štrcaljke za doziranje gurnite u otvor nastavka za bočicu.

5. Okrenite bočicu naopako.
6. Klip štrcaljke POLAKO povlačite prema natrag, tako da lijek iz bočice ulazi u štrcaljku sve dok se NAJŠIRI dio bijelog klipa štrcaljke ne poravna s crnom oznakom na štrcaljki koja pokazuje potrebnu dozu. NEMOJTE mjeriti prema uskom vrhu klipa. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, ponavljajte sve dok se mjehurići ne uklone.
7. Okrenite bočicu u pravilan uspravni položaj i pažljivo izvucite štrcaljku iz nastavka, držeći štrcaljku za tijelo a ne za klip.
8. Provjerite je li u štrcaljki točna količina doze.
9. Pazite da prije davanja lijeka bolesnik bude u sjedećem ili stojećem položaju.
10. Pažljivo stavite vrh štrcaljke bolesniku u usta i usmjerite je prema unutrašnjoj strani obraza.
11. Polako i pažljivo potiskujte klip prema dolje kako biste lijek nježno uštrcali u unutrašnjost obraza. NEMOJTE klip potiskivati prejako ili uštrcnuti lijek u stražnji dio usne šupljine ili u grlo jer to može izazvati gušenje. Klip treba polako potiskivati dok ne „klikne” na svoje mjesto.
12. Izvadite štrcaljku iz bolesnikovih usta.
13. Zamolite bolesnika da proguta lijek, a zatim popije malo vode kako bi se osiguralo da nimalo lijeka nije zaostalo u ustima.
14. Vratite zatvarač na bočicu s tim da nastavak i dalje ostane svom mjestu. Provjerite je li zatvarač čvrsto zatvoren.
15. Nakon upotrebe štrcaljku odmah operite svježom toplom vodom i sapunom i dobro je isperite. Štrcaljku treba držati pod vodom i klip uvlačiti i izvlačiti nekoliko puta sve dok svi tragovi lijeka ne budu uklonjeni iz unutrašnjosti štrcaljke uključujući vrh. Zatim se klip i tijelo trebaju razdvojiti te i jedno i drugo temeljito oprati sapunom u toploj vodi. Nakon toga oba dijela treba temeljito isprati HLADNOM vodom, a suvišnu vodu otresti prije brisanja čistim papirnatim ručnikom. Klip i tijelo treba spremiti u čisti suhi spremnik s lijekom i ponovno sastaviti prije sljedeće uporabe. Svi dijelovi štrcaljke trebaju biti potpuno suhi prije nego što se štrcaljka upotrijebi za sljedeću dozu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1172/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu>)

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja lijeka Jylamvo u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelom sadržaj i format edukacijskih materijala, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja treba osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Jylamvo stavlja u promet, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje da propisuju ili izdaju Jylamvo imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- uputu o lijeku
- vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike sadržava sljedeće ključne elemente:

- Napomene o važnosti prijavljivanja nuspojava
- Izjavu o odgovornosti liječnika koji propisuje lijek u pogledu određivanja bolesnika za koje je prikladna primjena lijeka Jylamvo kod kuće tj. samostalna primjena. Prilikom izdavanja svakog

recepta zdravstveni radnici trebaju bolesnika i/ili njegovatelja savjetovati o načinu mjerenja propisane doze.

- Detaljni opis koji se odnosi na jačinu otopine i volumene doze kako bi se pomoglo u utvrđivanju odgovarajuće doze oralne otopine.
- Podatke o liječenju Jylamvo, njezinoj primjeni i doziranju. Liječnici uvijek trebaju propisivati dozu u mg i odgovarajućim ml na temelju ispravne dobi bolesnika.
- Moguće predoziranje sa smrtnim ishodom zbog medikacijskih pogrešaka
- Uzroke medikacijskih pogrešaka, njihovu težinu i ishode.
- Podsjetnik na to da se bolesnike treba obavijestiti o nenamjernom dnevnom umjesto tjednom doziranju, u primjerice nemalnim indikacijama
- Preporuke za praćenje bolesnika zbog mogućih znakova i simptoma predoziranja (oni uglavnom zahvaćaju hematopoetski i gastrointestinalni sustav).
- Zbrinjavanje predoziranja (uključujući uporabu kalcijeva folinata i prekid doze).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jylamvo 2 mg/ml oralna otopina
metotreksat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 2 mg metotreksata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži E214 i E219.
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

boca od 60 ml
nastavak za bocu
štrcaljka za doziranje od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Uzimajte kako je propisao liječnik koristeći priloženu štrcaljku za doziranje.
Protresite prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kod artritisa i psorijaze ovaj se lijek uzima jednom tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično. Rukujte s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Bacite 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1172/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jylamvo 2 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Jylamvo 2 mg/ml oralna otopina
metotreksat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 2 mg metotreksata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži E214 i E219.
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina.

60 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Uzimajte kako je propisao liječnik koristeći priloženu štrcaljku za doziranje.
Protresite prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kod artritisa i psorijaze ovaj se lijek uzima jednom tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Bacite 3 mjeseca nakon prvog otvaranja.
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Therakind (Europe) Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1172/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Jylamvo 2 mg/ml oralna otopina metotreksat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Jylamvo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jylamvo
3. Kako uzimati Jylamvo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jylamvo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jylamvo i za što se koristi

Jylamvo je lijek koji:

- sprječava rast nekih stanica u tijelu koje se brzo množe (lijek protiv raka)
- smanjuje neželjene reakcije obrambenog sustava tijela (imunosupresivni lijek)
- ima protuupalni učinak

Jylamvo se primjenjuje u bolesnika koji imaju:

- sljedeće reumatske i kožne bolesti:
 - aktivni reumatoidni artritis u odraslih
 - poliartritične oblike (kada je zahvaćeno pet ili više zglobova) aktivnog, teškog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) u adolescenata i djece u dobi od 3 i više godina kada odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove) nije bio odgovarajući
 - tešku, onespособljavajuću psorijazu otpornu na liječenje koja ne odgovara dovoljno na druge oblike liječenja kao što su fototerapija, psoralen i terapija ultraljubičastim A zračenjem (PUVA) te retinoidi, a također i tešku psorijazu koja zahvaća i zglobove (psorijatični artritis) u odraslih bolesnika
- akutnu limfoblastičnu leukemiju (ALL) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 i više godina.

Morate se obratiti liječniku ako se ne osjećate bolje ili ako se osjećate lošije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jylamvo

Nemojte uzimati Jylamvo

- ako ste alergični na metotreksat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate teško oštećenje bubrega (ili liječnik to oštećenje smatra ozbiljnim)
- ako imate oštećenje jetre
- ako imate poremećaje krvi kao što su hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija
- ako prekomjerno pijete alkohol

- ako imate oslabljen imunološki sustav
- ako bolujete od ozbiljne infekcije kao što je tuberkuloza ili HIV
- ako imate čireve u želucu ili crijevima
- ako imate upalu sluznice usta ili ranice u ustima
- ako ste trudni ili dojite (pogledajte dio “Trudnoća, dojenje i plodnost”)
- ako ste nedavno cijepljeni živim cjepivom ili se planirate cijepiti.

Upozorenja i mjere opreza

Važno upozorenje o dozi lijeka Jylamvo (metotreksata):

Ova oralna otopina sadrži 2 mg metotreksata u 1 ml otopine, a mjerne oznake na dozirnoj štrcaljki odnose se na ml, a ne na mg.

Za liječenje reumatskih ili kožnih bolesti (reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis i psorijaza ili psorijatični artritis), uzmete Jylamvo **samo jedanput tjedno**.

Uzimanje previše lijeka Jylamvo (metotreksata) može biti smrtonosno.

Vrlo pažljivo pročitajte dio 3. u ovoj uputi o lijeku.

Ako imate pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Jylamvo:

- ako imate šećernu bolest koja se liječi inzulinom
- ako bolujete od neaktivnih, kroničnih infekcija (npr. tuberkuloza, hepatitis B ili C, herpes zoster) jer se mogu razbuktati
- ako ste ikada imali bolest jetre ili bubrega
- ako imate tegoba s funkcijom pluća
- ako ste izuzetno prekomjerne težine
- ako imate abnormalno nakupljanje tekućina u području trbuha (ascites) ili oko pluća (pleuralna efuzija)
- ako Vam nedostaje vode u tijelu (dehidrirani ste) ili bolujete od stanja koja za posljedicu imaju dehidraciju (povraćanje, proljev, zatvor, upala sluznice usta).

Ako imate problema s kožom nakon terapije zračenjem (radijacijski dermatitis) ili opekline od sunca, ta se stanja mogu ponovno pojaviti nakon terapije metotrexatom (odzivna reakcija).

U bolesnika koji primaju male doze metotreksata mogu se pojaviti povećani limfni čvorovi (limfomi); i u tom slučaju, terapija se mora prekinuti.

Pri primjeni metotreksata u bolesnika s podležecom reumatskom bolešću zabilježeno je akutno krvarenje iz pluća. Ako iskusite pljuvanje ili iskašljavanje krvi, odmah se obratite svom liječniku.

Proljev može biti moguća nuspojava lijeka Jylamvo i zahtijeva privremeni prekid terapije. Ako imate proljev, obratite se liječniku.

U bolesnika s rakom koji primaju metotrexat, zabilježeni su neki poremećaji mozga (encefalopatija/leukoencefalopatija). Takve nuspojave ne mogu se isključiti kada se metotrexat koristi za liječenje drugih bolesti.

Psorijatične promjene na koži mogu se pogoršati tijekom liječenja metotrexatom ako ste izloženi ultraljubičastom svjetlu.

Metotrexat privremeno utječe na proizvodnju sperme i jajnih stanica. Metotrexat može uzrokovati pobačaj i teške urođene mane. Ako primete metotrexat, Vi i partner/partnerica morate izbjegavati trudnoću tijekom liječenja i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja metotrexatom. Pogledajte također dio “Trudnoća, dojenje i plodnost”.

Preporučeni kontrolni pregledi i mjere opreza

Teške nuspojave mogu se pojaviti čak i kad se uzimaju male doze metotreksata. Liječnik mora provesti preglede i laboratorijske pretrage kako bi se te nuspojave otkrile što je prije moguće.

Prije početka liječenja

Liječnik mora provesti pretrage krvi prije početka liječenja kako bi se provjerio rad Vaših bubrega i jetre. Možda će provesti i rendgensko snimanje prsnog koša. Mogu biti napravljene i druge pretrage prije i poslije liječenja. Nemojte propuštati zakazane pretrage krvi.

Ako rezultati bilo koje pretrage nisu u okviru normalnih vrijednosti, liječenje neće biti nastavljeno sve dok se sve vrijednosti ne vrate na normalne vrijednosti.

Djeca, adolescenti i starije osobe

Medicinsko praćenje mora biti posebice pažljivo u djece, adolescenata i starijih osoba liječenih metotreksatom kako bi se važne nuspojave brzo otkrile.

Ovaj se lijek ne preporučuje u djece mlađe od 3 godine jer nema dovoljno iskustva s tom dobnom skupinom.

Drugi lijekovi i Jylamvo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta te biljne ili prirodne pripravke.

Ne zaboravite obavijestiti liječnika o terapiji lijekom Jylamvo ako Vam je tijekom liječenja propisan još neki lijek.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate:

- druge lijekove protiv reumatoidnog artritisa ili psorijaze, kao što je leflunomid, azatioprin (koristi se također za sprječavanje odbacivanja presađenog organa), sulfasalazin (koristi se i kod ulcerativnog kolitisa)
- ciklosporin (za supresiju imunološkog sustava)
- nesteroidne protuupalne lijekove ili salicilate (lijekove protiv bolova i/ili upale kao što su acetilsalicilatna kiselina, diklofenak i ibuprofen ili pirazol)
- živa cjepiva
- diuretike koji smanjuju zadržavanje tekućine
- lijekove za smanjenje razine šećera u krvi kao što je metformin
- retinoide (za liječenje psorijaze i drugih kožnih bolesti)
- lijekove protiv epilepsije (za sprječavanje napadaja)
- barbiturate (lijekovi za spavanje)
- sedative
- oralne kontraceptive
- probenecid (protiv gihta)
- antibiotike
- pirimetamin (za sprječavanje i liječenje malarije)
- vitaminske pripravke koji sadrže folatnu kiselinu
- inhibitore protonske pumpe (za liječenje žgaravice, čireva i nekih drugih želučanih tegoba)
- teofilin (za tegobe s disanjem)
- merkaptopurin (za liječenje nekih vrsta leukemije)
- lijekove protiv raka (kao što su doksorubicin i prokarbazin tijekom terapije visokom dozom metotreksata).

Jylamvo s hranom, pićem i alkoholom

Ovaj se lijek može uzimati uz jelo ili natašte. Kada uzmete dozu, popijte malo vode i progutajte je kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu i da Vam u ustima nema zaostalog metotreksata.

Tijekom liječenja lijekom Jylamvo ne smijete piti alkohol i trebate izbjegavati konzumaciju prekomjerne količine kave, pića s kofeinom i crnog čaja. Pobrinite se da tijekom liječenja lijekom Jylamvo pijete dovoljno tekućine jer dehidracija (smanjena količina vode u tijelu) može povećati nuspojave metotreksata.

Trudnoća

Ne primjenjujte Jylamvo u trudnoći osim ako Vam ga liječnik ne propiše u sklopu onkološkog liječenja. Metotreksat može uzrokovati urođene mane, naškoditi nerođenom djetetu ili prouzročiti pobačaj. Njegova primjena je povezana s malformacijama (poremećaj oblika) lubanje, lica, srca i krvnih žila, mozga i udova. Stoga je vrlo važno da se metotreksat ne daje trudnicama ili ženama koje planiraju zatrudnjeti osim ako se koristi za onkološko liječenje.

Za indikacije koje nisu onkološke mora se u žena reproduktivne dobi isključiti mogućnost trudnoće prije nego se započne liječenje, npr. testovima na trudnoću.

Ne uzimajte Jylamvo ako pokušavate zatrudnjeti. Morate izbjegavati trudnoću tijekom liječenja metotreksatom i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Stoga morate biti sigurni da primjenjujete učinkovitu kontracepciju cijelo ovo razdoblje (pogledajte također dio "Upozorenja i mjere opreza").

Ako zatrudnite tijekom liječenja, ili sumnjate da biste mogli biti trudni, obratite se liječniku čim je prije moguće. Ako zatrudnite za vrijeme liječenja mora Vas se savjetovati o rizicima štetnog učinka liječenja na dijete.

Ako želite zatrudnjeti, morate razgovarati s liječnikom koji Vas može uputiti na specijalističko savjetovanje prije planiranog početka liječenja .

Dojenje


Nemojte dojiti tijekom liječenja jer se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko. Ako liječnik smatra da je važno nastaviti liječenje metotreksatom, morate prestati dojiti.

Muška plodnost

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećani rizik od malformacija ili pobačaja ako otac uzima metotreksat u dozi manjoj od 30 mg (15 ml)/tjedan. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Za veće doze metotreksata nema podataka. Metotreksat može imati genotoksičan učinak. To znači da ovaj lijek može prouzročiti genetske mutacije. Metotreksat može utjecati na stvaranje sperme, što je povezano s mogućim urođenim manama.

Morate izbjegavati začeti dijete ili donirati sjeme tijekom liječenja metotreksatom i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Kako liječenje većim dozama metotreksata, uobičajeno korištenima za liječenje raka, može uzrokovati neplodnost i genetske mutacije, muškima se bolesnicima liječenima metotreksatom u dozama većim od 30 mg (15 ml)/tjedan savjetuje da razmotre mogućnost pohrane sperme prije nego što započnu liječenje (pogledajte i dio "Upozorenja i mjere opreza").

Upravljanje vozilima i strojevima

 Oprez: Ovaj lijek može utjecati na Vašu mogućnost reagiranja i sposobnost upravljanja vozilima.

Tijekom liječenja lijekom Jylamvo mogu nastati nuspojave koje zahvaćaju središnji živčani sustav, kao što su umor ili omaglica. U nekim slučajevima sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti narušena. Ako osjećate umor ili omaglicu, ne smijete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Jylamvo sadrži etilparahidroksibenzoat i natrijev metilparahidroksibenzoat

Etilparahidroksibenzoat (E214) i natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti).

3. Kako uzimati Jylamvo

Jylamvo smiju propisati samo liječnici koji su upoznati sa svojstvima lijeka te kako on djeluje.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nepravilna primjena lijeka Jylamvo može za posljedicu imati teške nuspojave i čak smrtni ishod.

O trajanju liječenja odlučuje nadležni liječnik. Liječenje reumatoidnog artritisa, teškog juvenilnog idiopatskog artritisa, teške psorijaze i teškog psorijatičnog artritisa lijekom Jylamvo dugotrajno je liječenje.

Preporučena doza

Liječnik će odlučiti koju dozu lijeka Jylamvo trebate uzimati ovisno o stanju koje liječite, koliko je ono teško te kakvo je Vaše opće zdravlje. Točno se pridržavajte doze i točno slijedite upute koje Vam je dao liječnik o tome kada uzimati lijek.

Doza u reumatskim i kožnim bolestima (reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis i psorijaza ili psorijatični artritis)

Jylamvo uzimajte **samo jedanput tjedno**. Zajedno s liječnikom odlučite koji dan u tjednu je najprikladniji za uzimanje lijeka.

Doza za reumatoidni artritis kod odraslih:

Uobičajena početna doza je 7,5 mg (3,75 ml) jednom tjedno.

Doza za psorijazu i psorijatični artritis:

Uobičajena početna doza je 7,5 mg (3,75 ml) jednom tjedno.

Liječnik može povećati dozu ako korištena doza nije djelotvorna, ali se dobro podnosi.

Vaš liječnik može prilagoditi dozu kako bi Vam odgovarala sukladno Vašem odgovoru na liječenje i nuspojavama.

Doza u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji (ALL)

Liječnik će Vam reći koju dozu morate uzimati za svoje stanje te kada je morate uzeti. Držite se točno te doze.

Primjena u djece i adolescenata

Liječnik će odrediti potrebnu dozu prema tjelesnoj površini djeteta (m^2), a doza je izražena u mg/m^2 .

Starije osobe

Zbog smanjene funkcije jetre i bubrega te nižih rezervi folata u starijih bolesnika, za njih treba odabrati relativno niske doze.

Kako primjenjivati lijek

Pakiranje lijeka Jylamvo sadrži bocu lijeka sa zatvaračem, nastavak za bocu i bijelu štrcaljku za doziranje. Za primjenu lijeka uvijek upotrijebite priloženu štrcaljku.

Ako ste roditelj ili njegovatelj koji daje lijek, operite ruke prije i poslije primjene doze. Proliveni lijek odmah obrišite. Kada rukujete lijekom Jylamvo, nosite jednokratne rukavice zbog zaštite.

Trudnice, žene koje planiraju zatrudnjeti ili dojilje ne smiju rukovati metotreksatom.

Ako Jylamvo dođe u doticaj s kožom, očima ili nosom, zahvaćena područja morate oprati vodom i sapunom.

Jylamvo se primjenjuje kroz usta i dobije se spreman za uporabu.

Vodite računa da ova oralna otopina sadrži 2 mg metotreksata u 1 ml otopine i da se mjerne oznake na štrcaljki za doziranje odnose na ml, a ne na mg.

Metotreksat se može uzimati uz jelo ili natašte. Kada uzmete dozu, popijte malo vode i progutajte je kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu i da Vam u ustima nema zaostalog metotreksata.

Kada primjenjujete ovaj lijek, pridržavajte se uputa u nastavku:

1. Prije rukovanja navucite jednokratne rukavice.
2. Protresite bočicu.
3. Skinite zatvarač boce i gurnite nastavak za bocu čvrsto u vrh boce.
4. Vrh štrcaljke za doziranje gurnite u otvor nastavka za bocu.
5. Okrenite bočicu naopako.
6. Klip štrcaljke POLAKO povlačite prema natrag, tako da lijek iz boce ulazi u štrcaljku sve dok se NAJŠIRI dio bijelog klipa štrcaljke ne poravna s crnom oznakom na štrcaljki koja pokazuje potrebnu dozu. NEMOJTE mjeriti prema uskom vrhu klipa. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, ponavljajte sve dok se mjehurići ne uklone.
7. Okrenite bočicu u pravilan uspravni položaj i pažljivo izvucite štrcaljku iz nastavka, držeći štrcaljku za tijelo a ne za klip.
8. Provjerite je li u štrcaljki točna količina doze.
9. Pazite da prije davanja lijeka bolesnik bude u sjedećem ili stojećem položaju.
10. Pažljivo stavite vrh štrcaljke bolesniku u usta i usmjerite je prema unutrašnjoj strani obraza.
11. Polako i pažljivo potiskujte klip prema dolje kako biste lijek nježno uštrcali u unutrašnjost obraza. NEMOJTE klip potiskivati prejako ili uštrceni lijek u stražnji dio usne šupljine ili u grlo jer to može izazvati gušenje. Klip treba polako potiskivati dok ne „klikne” na svoje mjesto.
12. Izvadite štrcaljku iz bolesnikovih usta.
13. Zamolite bolesnika da proguta lijek, a zatim popije malo vode kako bi se osiguralo da nimalo lijeka nije zaostalo u ustima.
14. Vratite zatvarač na bočicu s tim da nastavak i dalje ostane svom mjestu. Provjerite je li zatvarač čvrsto zatvoren.
15. Nakon upotrebe štrcaljku odmah operite svježom toplom vodom i sapunom i dobro je isperite. Štrcaljku treba držati pod vodom i klip uvlačiti i izvlačiti nekoliko puta sve dok svi tragovi lijeka ne budu uklonjeni iz unutrašnjosti štrcaljke uključujući vrh. Zatim se klip i tijelo trebaju razdvojiti te i jedno i drugo temeljito oprati sapunom u toploj vodi. Nakon toga oba dijela treba temeljito isprati HLADNOM vodom, a suvišnu vodu otestiti prije brisanja čistim papirnatim ručnikom. Klip i tijelo treba spremiti u čisti suhi spremnik s lijekom i ponovno sastaviti prije sljedeće uporabe. Svi dijelovi štrcaljke trebaju biti potpuno suhi prije nego što se štrcaljka upotrijebi za sljedeću dozu.

Prethodno navedene upute ponovite za svaku dozu, prema uputama liječnika ili ljekarnika.

Ako uzmete više lijeka Jylamvo nego što ste trebali

Pridržavajte se doze koju Vam je preporučio liječnik. Nikada sami ne mijenjajte dozu.

Ako sumnjate da ste Vi (ili netko drugi) uzeli previše lijeka Jylamvo, odmah se obratite liječniku ili najbližem bolničkom odjelu za hitne slučajeve. Liječnik će odlučiti je li potrebno bilo kakvo liječenje.

Predoziranje metotreksatom može prouzročiti ozbiljne reakcije. Simptomi predoziranja mogu uključivati krvarenje, neuobičajen osjećaj slabosti, ranice u ustima, mučninu, povraćanje, crnu ili krvavu stolicu, iskašljavanje ili povraćanje krvi s izgledom taloga kave te smanjeno mokrenje. Pogledajte također dio 4 “Moguće nuspojave”.

Kada odlazite liječniku ili u bolnicu, sa sobom ponesite pakiranje lijeka. Protulijek (antidot) u slučaju predoziranja je kalcijev folinat.

Ako ste zaboravili uzeti Jylamvo

Nikada nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, nego nastavite s

propisanom dozom. Pitajte svojeg liječnika za savjet.

Ako prestanete uzimati Jylamvo

Nemojte prekinuti ili prestati liječenje lijekom Jylamvo, a da prvo o tome ne porazgovarate s liječnikom. Ako sumnjate da imate teške nuspojave, odmah se obratite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako iznenada osjetite piskanje pri disanju, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež (posebice ono koje zahvaća cijelo tijelo).

Odmah se obratite liječniku ako razvijete bilo koju nuspojavu navedenu u nastavku:

- tegobe s disanjem (one uključuju opći osjećaj bolesti, suh, nadražujući kašalj, nedostatak zraka, otežano disanje, bol u prsištu ili vrućicu)
 - pljuvanje ili iskašljavanje krvi*
 - ozbiljno ljuštenje ili stvaranje mjehurića na koži
 - neuobičajeno krvarenje (uključujući povraćanje krvi), nastanak modrica ili krvarenje iz nosa
 - mučnina, povraćanje, nelagoda u trbuhu ili težak proljev
 - ranice u ustima
 - crna ili katranasta stolica
 - krv u mokraći ili stolici
 - male crvene mrlje na koži
 - vrućica, grlobolja, simptomi nalik gripi
 - žuta boja kože (žutica) ili tamna mokraća
 - bol ili teškoće pri mokrenju
 - žeđ i/ili često mokrenje
 - napadaji (konvulzije)
 - nesvjestica
 - zamagljen ili ograničen vid
 - težak umor.
- *zabilježeno pri primjeni metotreksata u bolesnika s podležecom reumatskom bolešću.

Zabilježene su i sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- gubitak apetita, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, probavne smetnje, upala i ranice u ustima i grlu
- pretrage krvi pokazuju povišene jetrene enzime.

Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije
- smanjeno stvaranje krvnih stanica sa sniženim brojem bijelih i/ili crvenih krvnih stanica i/ili krvnih pločica (leukocitopenija, anemija, trombocitopenija)
- glavobolja, umor, ošamućenost
- upala pluća (pneumonija) sa suhim kašljem, nedostatkom zraka i vrućicom
- proljev
- kožni osip, crvenilo kože i svrbež.

Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- limfom (kvržica u vratu, preponama ili pazusima s povezanim bolom u leđima, gubitkom težine ili noćnim znojenjem)
- teške alergijske reakcije
- šećerna bolest
- depresija
- omaglica, smetenost, napadaji
- oštećenje pluća
- čirevi i krvarenje u probavnom sustavu
- bolest jetre, smanjena količina proteina u krvi
- koprivnjača, reakcije kože na jakom svjetlu, smeđa boja kože, gubitak kose, povećan broj reumatoidnih čvorica, herpes zoster, bolna psorijaza, sporo cijeljenje rana
- bol u mišićima ili zglobovima, osteoporoza (smanjena čvrstoća kostiju)
- bolest bubrega, upala ili ranice mokraćnog mjehura (moguća i krv u mokraći), bolno mokrenje
- upala i ranice u rodnici.

Rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj krvi s pojavom vrlo velikih crvenih krvnih stanica (megaloblastična anemija)
- promjene raspoloženja
- slabost pri pokretima, također ograničeno samo na lijevu ili desnu stranu tijela
- teški poremećaji vida
- upala srčane ovojnice, nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici
- nizak krvni tlak, krvni ugrušci
- upala krajnika, prekid disanja, astma
- upala gušterače, upala probavnog sustava, krvave stolice, upaljene desni, probavne smetnje
- akutni hepatitis (upala jetre)
- promjena boje noktiju, akne, crvene ili ljubičaste mrlje zbog krvarenja iz krvnih žila
- pogoršanje psorijaze tijekom terapije ultraljubičastim zračenjem
- oštećenje kože koje nalikuje opeklinama od sunca ili dermatitis nakon terapije zračenjem
- lomovi kostiju
- zatajenje bubrega, smanjeno stvaranje mokraće ili izostanak, abnormalne razine elektrolita u krvi
- narušeno stvaranje sperme, poremećaji mjesečnice.

Vrlo rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba):

- virusne, gljivične ili bakterijske sistemske infekcije
- ozbiljan poremećaj koštane srži (anemija), otečene žlijezde
- limfoproliferativni poremećaji (prekomjerno stvaranje bijelih krvnih stanica)
- nesаница
- bol, mišićna slabost, promjene osjeta okusa (metalni okus), upala moždanih ovojnica koja uzrokuje paralizu ili povraćanje, trnci i bockanje u rukama i nogama
- narušen rad mišića koji sudjeluju pri govoru, otežan govor, narušeno jezično izražavanje, osjećaj pospanosti ili umora, osjećaj smetenosti, neobični doživljaji osjeta u području glave, oticanje mozga, zvonjava u ušima
- crvenilo očiju, oštećenje mrežnice oka
- nakupljanje tekućine u plućima, infekcije pluća
- povraćanje krvi, teške komplikacije u probavnom sustavu
- zatajenje jetre
- infekcije noktiju, odvajanje noktiju od ležišta, čirevi na koži, proširenje malih krvnih žila, oštećenje krvnih žila kože, alergijska upala krvnih žila
- protein u mokraći
- gubitak spolnog nagona, teškoće s erekcijom, iscjedak iz rodnice, neplodnost, povećanje dojki u muškaraca (ginekomastija)
- vrućica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- patološka promjena bijele moždane tvari (leukoencefalopatija)
 - krvarenja (hemoragije)
 - krvarenje iz pluća*
 - oštećenje kosti čeljusti (uslijed prekomjernog stvaranje bijelih krvnih stanica).
- *zabilježeno pri primjeni metotreksata u bolesnika s podležecom reumatskom bolešću.

Metotreksat može smanjiti broj bijelih krvnih stanica i tako oslabiti obrambeni sustav Vašeg tijela. Opazite li bilo kakve simptome infekcije kao što je vrućica ili izrazito pogoršanje svog općeg zdravstvenog stanja ili vrućicu s lokalnim znakovima infekcije kao što je grlobolja/upala grla ili usta ili otežano mokrenje, odmah se obratite liječniku. Pretragu krvi treba provesti kako bi se provjerilo ima li smanjenja broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza). Važno je da liječniku kažete koje sve lijekove uzimate.

Metotreksat može prouzročiti ozbiljne (katkad po život opasne) nuspojave. Stoga će liječnik provesti pretrage zbog mogućih promjena u Vašoj krvi (kao što je niski broj bijelih krvnih stanica, niski broj krvnih pločica, limfomi), bubrezima ili jetri.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Jylamvo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece, po mogućnosti u zaključanom ormariću. Nehotično gutanje može biti smrtonosno za djecu.

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu kako bi se spriječilo prolijevanje lijeka i smanjio rizik od slučajnog prolijevanja.

Nakon prvog otvaranja, bacite sav neiskorišteni lijek nakon 3 mjeseca.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove – provjerite s ljekarnikom.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jylamvo sadrži

Djelatna tvar je metotreksat. Jedan ml otopine sadrži 2 mg metotreksata.

Drugi sastojci su: makrogol 400, glicerol, okus naranče, sukraloza, etilparahidroksibenzoat (E214), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), citratna kiselina, trinatrijev citrat, pročišćena voda. Pogledajte dio 2 “Jylamvo sadrži etilparahidroksibenzoat i natrijev metilparahidroksibenzoat”.

Kako Jylamvo izgleda i sadržaj pakiranja

Jylamvo je bistra žuta otopina. Isporučuje se u bočici od smeđeg stakla koja sadrži 60 ml otopine te je zatvorena zatvaračem sigurnim za djecu. Svako pakiranje sadrži jednu bočicu, nastavak za bočicu i bijelu štrcaljku za doziranje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Therakind (Europe) Limited

3 Inn's Quay

Dublin 7

D07 PW4F

Irska

Proizvođač

Quay Pharmaceuticals Limited

Quay House

28 Parkway

Deeside Industrial Park

Flintshire

CH5 2NS

Ujedinjeno Kraljevstvo

Ova uputa zadnji je puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.