

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jylamvo 2 mg/ml belsőleges oldat

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz.

### Ismert hatású segédanyagok:

Az oldat milliliterenként 2 mg metil-hidroxibenzoátot (nátriumsóként) és 0,2 mg etil-hidroxibenzoátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Átlátszó, sárga színű oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Jylamvo az alábbi javallatokban alkalmazható:

#### Reumatológiai és bőrgyógyászati betegségek

- Aktív rheumatoid arthritis felnőtt betegeknél.
- Aktív súlyos, juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) polyarthritises formái serdülőknél és 3 éves és annál idősebb gyermekeknél, amikor a nem szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-ok) adott terápiás válasz nem volt megfelelő.
- Súlyos, kezelésre nem reagáló, a beteg aktivitását korlátozó psoriasis, amely nem reagál megfelelően az egyéb, olyan terápiákra, mint a fényterápia, pszoralének és ultraibolya-A (PUVA) kezelés és a retinoidok, továbbá, súlyos arthritis psoriatica felnőtt betegeknél.

#### Onkológiai alkalmazás

- Akut lymphoblastos leukaemia (ALL) fenntartó kezelése felnőtteknél, serdülőknél és 3 éves és annál idősebb betöltött gyermekeknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A metotrexátot kizárólag a gyógyszer különböző tulajdonságait és hatásmechanizmusát jól ismerő orvos írhatja fel.

#### Adagolás

#### Reumatológiai és bőrgyógyászati betegségek

#### **Fontos figyelmeztetés a Jylamvo (metotrexát) adagolására vonatkozóan**

Reumatológiai betegségek vagy dermatológiai betegségek kezelésére a Jylamvo-t (metotrexátot) **csak hetente egyszer** szabad szedni. A Jylamvo (metotrexát) nem megfelelő adagolása súlyos mellékhatásokhoz vezethet, amelyek akár halálos kimenetelűek is lehetnek. Kérjük, fokozott figyelemmel olvassa el az alkalmazási előírást e részét.

A felíró orvosnak az orvosi rendelvényen elő kell írnia a bevétel napját.

A kezelés adagját és időtartamát egyedi alapon, a betegnél fennálló klinikai kép és a metotrexát tolerálhatósága alapján határozzák meg. Az aktív rheumatoid arthritis, a súlyos JIA, a súlyos psoriasis és a súlyos arthritis psoriatica kezelése hosszú távú kezelést jelent.

A heti 25 mg-os (12,5 ml) adagot nem szabad túllépni. A heti 20 mg-ot (10 ml) meghaladó adag alkalmazása a toxicitás, különösen a csontvelő-szuppresszió jelentős növekedésével járhat.

Kiegészítésként hetente kétszer (a beadás napját kivéve) 5 mg-os adaggal végzett egyidejű folsavpótlás javallott.

#### *Adagolás rheumatoid arthritises felnőtt betegeknel*

A javasolt kezdő adag 7,5 mg (3,75 ml) metotrexát hetente egyszer.

Az adag fokozatosan, hetente 2,5 mg-mal (1,25 ml) növelhető attól függően, hogy milyen mértékű az adott személynél a betegség aktivitása, és a beteg a kezelést hogyan tolerálja.

Terápiás válasz körülbelül 4-8 hét után várható.

A kívánt terápiás hatás elérése után az adagot fokozatosan a lehető legkisebb, hatékony fenntartó adagra kell csökkenteni.

A tünetek a kezelés abbahagyása után visszatérhetnek.

#### *Adagolás a juvenilis idiopathiás arthritis polyarthritises formáiban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél*

A JIA-ban szenvedő betegeket mindig gyermekek/serdülők kezelésére szakosodott reumatológiai osztályra kell irányítani.

A javasolt adag 10-15 mg (5-7,5 ml)/testfelület m<sup>2</sup> hetente. A terápiára nem reagáló esetekben a heti dózis legfeljebb heti 20 mg (10 ml)/testfelület m<sup>2</sup>-re emelhető. A dózis emelésekor azonban a beteget gyakrabban kell ellenőrizni.

#### *Adagolás a psoriasis súlyos formáiban és arthritis psoriaticában szenvedő felnőtteknél*

A korai mellékhatások kimutatása érdekében javasolt a terápia megkezdése előtt egy héttel beadni egy 2,5-5 mg-os (1,25-2,5 ml) teszt dózist.

Amennyiben egy héttel később a vonatkozó laborvizsgálatok eredményei normálisak, meg lehet kezdeni a kezelést. A javasolt kezdő adag 7,5 mg (3,75 ml) metotrexát hetente egyszer. Az adagot fokozatosan kell emelni, de a heti 25 mg metotrexát dózist általában nem szabad túllépni. A szokásos adag 10–25 mg (5–12,5 ml) heti egyszeri alkalmazással. A heti 20 mg (10 ml) feletti adagok esetében jelentősen emelkedhet a toxicitás kockázata, különös tekintettel a csontvelő-szuppresszióra.

Terápiás válasz általában körülbelül 4-8 hét után várható. A kívánt terápiás hatás elérése után az adagot fokozatosan a lehető legkisebb, hatékony fenntartó adagra kell csökkenteni.

A bevétel tervezett napján a heti adag egyszerre vagy 2–3 részre felosztva is bevehető. Bármely esetben hetente egyszer kell bevenni.

#### Onkológia

##### *Adagolás akut lymphoblastos leukaemia esetén*

A kis dózisu metotrexátot 3 éves és annál idősebb gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél alkalmazzák az ALL fenntartó kezelésére, más citosztatikumokkal kombinációban, összetett kezelési protokollok keretében. A kezelést az aktuális terápiás protokolloknak megfelelően kell végezni.

Az általánosan elfogadott egyszeri adagok a 24-40 mg (10-20 ml)/testfelület m<sup>2</sup> tartományba esnek.

Ha a metotrexátot kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, az adagot a többi gyógyszerkomponens esetleges átfedő toxicitásának figyelembe vételével kell megállapítani.

A magasabb adagokat parenteralisan kell alkalmazni.

#### *Gyermekek és serdülők*

A metotrexát gyermekkorú betegeknél körültekintően alkalmazandó. A kezelést a gyermekekre vonatkozó aktuális, kiadott terápiás protolloknak megfelelően kell végezni (lásd 4.4 pont).

Az adagok rendszerint a beteg testfelület-négyzetméter értékén alapulnak, és a fenntartó kezelés hosszú távú kezelést jelent.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Beszűkült veseműködésű betegeknél a metotrexát fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó (lásd 4.4 pont).

A dózist rheumatoid arthritises, juvenilis arthritises, psoriasisos és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél az alábbiak szerint kell módosítani. Az onkológiai javallatban a kiadott terápiás protollokban szereplő ajánlásokat is figyelembe kell venni.

| <b>Kreatinin-clearance<br/>(ml/perc)</b> | <b>A dózis beadandó %-a</b>  |
|------------------------------------------|------------------------------|
| >60                                      | 100                          |
| 30- 59                                   | 50                           |
| <30                                      | A Jylamvo alkalmazása tilos. |

##### *Májkárosodás*

Aktuálisan fennálló vagy korábbi jelentős májbetegségben szenvedő betegeknél – különösen, ha azt alkohol okozta – a metotrexát csak a legnagyobb körültekintéssel adható, ha adható egyáltalán. Ha a bilirubinszint 5 mg/dl (85,5 µmol/l) felett van, a metotrexát ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

##### *Gyermekek és serdülők*

Alkalmazása 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem ajánlott, mivel ebben a betegcsoportban nem áll elegendő adat rendelkezésre a hatásosságáról és biztonságosságáról.

##### *Idősek*

Idős (65 éves és annál idősebb) betegeknél a kor előrehaladtával csökkent máj- és vesefunkció, illetve csökkent folsavtartalmú élelmiszerek következtében mérlegelni kell az adag csökkentését. Ezenfelül a betegeknél ajánlott szorosan monitorozni, hogy jelentkeznek-e a toxicitás okozta lehetséges korai tünetek és panaszok (lásd 4.4, 4.5, 4.8 és 5.2 pont).

##### *Kóros folyadékfelhalmozódást (pleuralis folyadékgyülem, ascites) mutató betegek*

Mivel a metotrexát felezési ideje a négyszeresére is nőhet azoknál a betegeknél, akiknél kóros folyadékfelhalmozódás áll fenn, szükségessé válhat a dózis csökkentése, vagy egyes esetekben a metotrexát alkalmazásának leállítása (lásd 4.4 és 5.2 pont). A dózis csökkentésének mértékéről eseti alapon kell dönteni.

#### Az alkalmazás módja

A Jylamvo kizárólag szájon át történő alkalmazásra szolgál.

A gyógyszer étkezéstől függetlenül bevehető.

Az oldat alkalmazásra kész, és némi vízzel kell lenyelni, hogy a metotrexát esetleges maradéka kiürüljön a szájüregből.

Az előírt adag pontos kiméréséhez 10 ml-szájfecskendő áll rendelkezésre (lásd a Betegtájékoztatót).

Ha a szájon át történő alkalmazás nem hatásos, parenteralis alkalmazásra javasolt átállni. Ez intramuscularis vagy subcutan módon alkalmazott metotrexáttal végezhető, és olyan betegeknél ajánlott, akiknél a metotrexát belsőleg formájának felszívódása nem megfelelő, vagy a szájon át történő alkalmazást nem tolerálják.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A gyógyszer hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Májkárosodás (a bilirubinszint 5 mg/dl [85,5 µmol/l felett van], lásd 4.2 pont)
- Alkohol abusus
- Súlyos vesekárosodás (a kreatinin-clearance 30 ml/perc alatt van, lásd 4.2 pont)
- Eleve fennálló vérképzőszervi problémák, így például csontvelő hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia vagy jelentős anaemia
- Immundeficiencia
- Súlyos, akut vagy krónikus fertőzések, például tuberculosis és HIV-fertőzés
- Stomatitis, a szájüreg fekélyei, illetve ismert, aktív gastrointestinalis fekélyek
- Szoptatás (lásd 4.6 pont)
- Élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő egyidejű immunizálás

Kiegészítés nem onkológiai indikációk esetén

- Terhesség (lásd 4.6 pont)

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

**A belsőleges oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz. Az adagolófecskendő ml-ben, nem pedig mg-ban van skálázva. Külön figyelmet kell fordítani a helyes adagolási mennyiség felírására.** A reumatológiai vagy bőrgyógyászati betegeket egyértelműen tájékoztatni kell arról, hogy a kezelést csak hetente egyszer és nem naponta kell alkalmazni. A metotrexát nem megfelelő alkalmazása súlyos, akár halálos kimenetelű mellékhatásokhoz vezethet. Az egészségügyi szakemberek és a betegek számára egyértelmű útmutatást kell adni.

A felíró orvosnak az orvosi rendelvényen elő kell írnia a bevétel napját.

A felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy a beteg megértette, hogy a Jylamvo-t (metotrexátot) hetente csak egyszer kell bevenni.

Fel kell hívni a betegek figyelmét a heti egyszeri bevétel betartásának fontosságára.

A betegeket a kezelés alatt megfelelő megfigyelés alatt kell tartani, hogy az esetleges toxikus hatások vagy mellékhatások jeleit minimális késedelemmel észleljék és értékeljék.

Ezért a metotrexát kizárólag az antimetabolitokkal történő kezelésben jártas és tapasztalt orvos által vagy annak felügyelete mellett alkalmazható.

A beteg különösen szigorú megfigyelése javasolt, ha előzőleg sugárterápiában részesült (különösen a kismedence területén), a vérképző rendszere funkcionálisan károsodott (pl. korábbi sugár- vagy kemoterápiát követően), általános állapota leromlott, illetve ha idős betegről vagy nagyon fiatal gyerekekről van szó.

A súlyos vagy akár halálos kimenetelű toxikus reakciók veszélye miatt a kezelőorvosnak a betegek részére teljes körű tájékoztatást kell nyújtania a kockázatokról (beleértve a toxicitás okozta korai panaszokat és tüneteket is) és a javasolt óvintézkedésekkel kapcsolatban. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal értesíteniük kell a kezelőorvost, ha a túladagolás bármilyen tünete fordulna elő, és

a túladagolás tüneteit monitorozni kell (beleértve a rendszeres laboratóriumi vizsgálatokat is). A heti 20 mg-ot (10 ml) meghaladó adag alkalmazása a toxicitás, különösen a csontvelő-szuppresszió jelentős növekedésével járhat.

Mivel a metotrexát kiválasztása a beszűkült veseműködésű betegeknél késleltetett, ezek a betegek különös körültekintéssel és csak a metotrexát kis adagjaival kezelhetők (lásd 4.2 pont).

Jelentős májbetegségben szenvedő betegeknél – különösen, ha azt alkohol okozza/okozta – a metotrexát csak nagy körültekintéssel adható, ha adható egyáltalán.

#### Termékenység

Arról számoltak be, hogy a metotrexát a termékenység csökkenését, oligospermiát, menstruációs zavarokat és amenorrhoeát okoz embereknél, a kezelés alatt és rövid ideig a kezelés befejezése után, azáltal, hogy alkalmazásának időszaka alatt befolyásolja a spermatogenezist és az oogenesisist – ezek a hatások a terápia abbahagyására reverzibilisnek tűnnek.

#### Teratogenitás – reprodukív kockázat

A metotrexát embriotoxikus, vetélést és magzati fejlődési rendellenességeket okoz embereknél. Emiatt a reprodukcióra kifejtett, valamint a vetélést és veleszületett fejlődési rendellenességeket előidézhető lehetséges hatásokat meg kell beszélni a fogamzóképes korban lévő férfi és női betegeknél (lásd 4.6 pont).

Nem onkológiai javallatokban a Jylamvo alkalmazása előtt igazolni kell, hogy nem áll fenn terhesség. Szexuálisan érett nők kezelése esetén megbízható fogamzásgátló módszert kell használni a kezelés ideje alatt és azt követően legalább hat hónapig.

A férfiakra vonatkozó, fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokat lásd a 4.6 pontban.

#### Javasolt vizsgálatok és óvintézkedések

##### *A kezelés megkezdése vagy pihenő időszak utáni ismételt adása előtt*

Teljes vérkép, ezen belül is kvalitatív vérkép és vérelemzések szám, májenzimek, bilirubin, szérumbilirubin, mellkas röntgen és vesefunkció vizsgálatok. Amennyiben klinikailag indokolt, a tuberculosist és a hepatitis B és C lehetőségét ki kell zárni.

##### *A kezelés alatt*

Az első két hétben hetente, majd a következő hónapban kéthetente ezt követően, a fehérvérsejtszámtól és a beteg stabilitásától függően, a következő hat hónapban legalább havonta egyszer, majd ezt követően legalább háromhavonta el kell végezni az alábbi vizsgálatokat.

Az adag emelésekor mérlegelni kell a gyakoribb ellenőrzést. Különösen idős betegeknél szükséges rövid időközönként vizsgálni a toxicitás okozta korai panaszokat és tüneteket. (lásd 4.2 pont).

- A szájüregben és a torokban nyálkahártya-elváltozások vizsgálata.
- *Teljes vérkép*, kvalitatív vérképpel és vérelemzések számmal. A metotrexát által indukált vérképzőszervi szuppresszió váratlanul és látszólag biztonságos adag mellett is kialakulhat. A fehérvérsejt- vagy vérelemzések szám jelentős csökkenése esetén a kezelést azonnal le kell állítani, és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kezelőorvosuknak jelezzenek minden, fertőzésre utaló panaszt és tünetet. Az egyidejűleg haematotoxikus gyógyszerkészítménnyel (pl. leflunomid) kezelt betegeknél a kvalitatív vérképet és a vérelemzések számot szorosan monitorozni kell.
- *Májfunkciós tesztek* - különös figyelmet kell fordítani a hepatotoxicitás megjelenésére. Nem kezdhető meg a kezelés, illetve a már megkezdett kezelést le kell állítani, ha a májfunctiótesztek vagy májbiopsziák bármilyen kóros eltérést mutatnak, illetve ha a kezelés alatt ilyen eltérések jelennek meg. Az ilyen kóros elváltozások várhatóan két héten belül normalizálódnak, ezt követően az orvos belátása szerint folytatódhat a kezelés.

*A májenzimek vizsgálata a szérumban* A betegek 13-20%-ánál fordul elő a transzaminázok szintjének a normál érték kétszeresét-háromszorosát elérő, átmeneti emelkedése. A májenzimek tartós rendellenességei és/vagy a szérum albuminszint csökkenése súlyos májkárosodásra is utalhat. Reumatológiai javallatokban nincs olyan bizonyíték, amely alátámasztaná a májbiopsia alkalmazását a hepatotoxicitás monitorozása céljából. Psoriasisos betegek esetében a terápia megkezdése előtt és annak során a májbiopsia szükségessége vitatott.

További kutatásokra van szükség annak megállapítására, hogy a sorozatosan elvégzett májfunkciós tesztekkel vagy a III-as típusú kollagén propeptidjének vizsgálatával megfelelően kimutatható-e a hepatotoxicitás. Az értékelésnél különbséget kell tenni a betegek között aszerint, hogy fennállnak-e náluk kockázati tényezők vagy sem, például korábbi nagymértékű alkoholfogyasztás, a májenzimek tartósan emelkedett szintje, májbetegség a kórelőzményben, örökletes májbetegség a családi anamnéziszben, diabetes mellitus, elhízás, korábbi jelentős expozíció hepatotoxikus gyógyszerekkel vagy vegyi anyagokkal, valamint elhúzódó metotrexát-kezelés, illetve 1,5 grammot elérő vagy meghaladó kumulatív dózis.

Állandóan magas májenzimszintek esetén meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés abbahagyását.

Lehetséges májkárosító hatása miatt a metotrexát-kezelés ideje alatt egyéb hepatotoxikus gyógyszer nem szedhető, kivéve, ha az *siürgősen szükséges*, továbbá kerülendő vagy csökkentendő az alkoholfogyasztás (lásd 4.5 pont). Egyéb hepatotoxikus gyógyszerek (például leflunomid) egyidejű szedése esetén szorosabban kell monitorozni a májenzimek szintjét. Ugyanez mérlegelendő a haematotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor is.

Fokozott elővigyázatosság szükséges az inzulindependens diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, mivel a metotrexát-kezelés ideje alatt egyes esetekben májcirrhosis fejlődött ki, a transzaminázértékek átmeneti növekedése nélkül.

- *A veseműködést* vesefunkciós vizsgálatokkal és vizeletvizsgálattal kell ellenőrizni. Ha a szérum kreatininszintje emelkedett, a dózist csökkenteni kell. Ha a kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc, akkor a metotrexát-kezelés nem alkalmazható (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Ha a vizelet pH-értéke 7,0 alatt van, a metotrexát közepes vagy nagy dózisaival végzett kezelés nem indítható el. A vizelet lúgosodását legalább a metotrexát alkalmazásának megkezdését követő első 24 órában ismételt pH-ellenőrzéssel kell vizsgálni (legalább 6,8-es érték).

*A légzőrendszer vizsgálata* - A betegnél figyelni kell a légzésfunkció romlás tüneteit, és szükség esetén légzésfunkciós vizsgálatot kell végezni. A metotrexát-kezelés alatt jelentkező, pulmonalis érintettségre utaló tünetek (különösen száraz, nem produktív köhögés) és a nem specifikus pneumonitis potenciálisan súlyos károsodás jelei lehetnek, és ilyenkor a kezelés leállítása és gondos monitorozás szükséges. Bár a klinikai kép változó, a metotrexát által indukált tüdőbetegségben szenvedő betegeknél jellemzően láz, köhögés, légszomj és hypoxaemia jelentkezik. A lehetséges fertőzés kizárása érdekében mellkasröntgent kell készíteni. Előfordulhat akut vagy krónikus interstitialis pneumonia, gyakran eosinophiliával társulva, valamint halálesetekről is beszámoltak. A betegeket tájékoztatni kell a pneumonia potenciális kockázatáról és javasolni kell, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, amennyiben tartós köhögés vagy légszomj alakul ki náluk.

Ezenfelül a reumatológiai és ezzel összefüggő javallatokban alkalmazott metotrexát esetében pulmonalis alveolaris haemorrhagiát jelentettek. Ehhez az eseményhez vasculitis és más kísérelőbetegségek is társulhatnak. Pulmonalis alveolaris haemorrhagia gyanúja esetén a diagnózis igazolása érdekében azonnali kivizsgálás elvégzése mérlegelendő.

A metotrexát-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik pulmonalis tüneteket mutatnak, és azonnali vizsgálatot kell végezni (beleértve a mellkasröntgent is) a fertőzés és a

daganat kizárására. Ha a metotrexát által okozott tüdőbetegség gyanúja merül fel, kortikoszteroid-kezelést kell indítani, és a metotrexát-kezelést nem lehet újrakezdeni.

Pulmonalis tünetek esetén gyors diagnózisra és a metotrexát-kezelés leállítására van szükség. A metotrexát okozta tüdőbetegségek, mint például a pneumonitis, akut formában bármikor jelentkezhetnek a terápia alatt, nem mindig teljesen visszafordíthatóak, és azokat már minden dózisszintnél megfigyelték (beleértve az alacsony, heti 7,5 mg/3,75 ml dózist is).

A metotrexáttal végzett kezelés alatt oportunist fertőzések léphetnek fel, beleértve a Pneumocystis jiroveci által okozott tüdőgyulladást is, amely akár halálos kimenetelű is lehet. Ha a betegnél pulmonalis tünetek lépnek fel, a Pneumocystis jiroveci okozta pneumonia lehetőségével is számolni kell.

Különös óvatosság szükséges csökkent légzésfunkciójú betegek esetében.

Fokozott óvatosság szükséges inaktív, krónikus fertőzések (például herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B vagy C) jelenléte esetén is, mivel ezek a fertőzések aktiválódhatnak.

#### Vesekárosodás és a vesekárosodás kockázatának kitett betegek

Mivel a metotrexát főként a vesén keresztül választódik ki, vesekárosodás esetén várhatóan megemelkedik a koncentrációja, ami súlyos mellékhatások kialakulásához vezethet. Amennyiben a betegnél vesekárosodás valószínűsíthető (például idős betegeknél), rövidebb időközönként kell ellenőrzést végezni. Ez különösen azokra az esetekre vonatkozik, amikor olyan gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg, amelyek befolyásolják a metotrexát eliminációját, vesekárosodást okoznak (például NSAID-ok) vagy vérképzőrendszeri zavarokhoz vezethetnek. Ha kockázati tényezők, például veseműködési problémák állnak fenn – beleértve az enyhe vesekárosodást is –, az NSAID-ok egyidejű alkalmazása nem ajánlott. A dehidráció szintén felerősítheti a metotrexát toxicitását.

(Lásd a veseműködés ellenőrzéséről szóló részt)

#### Immunrendszer

Immunrendszerre kifejtett hatásánál fogva a metotrexát gyengítheti a vakcinák által kiváltott válaszreakciót, és befolyásolhatja az immunológiai tesztek eredményét. A kezelés ideje alatt élő kórokozót tartalmazó vakcinát tilos beadni.

#### Malignus lymphomák

Kis dózisú metotrexáttal kezelt betegeknél malignus lymphomák alakulhatnak ki. Ez esetben a kezelést abba kell hagyni. Amennyiben a lymphoma nem mutatja spontán regresszió jeleit, citotoxikus kezelést kell indítani.

#### Pleuralis folyadékgyülem vagy ascites

A metotrexát-kezelés megkezdése előtt a pleuralis folyadékgyülemet és ascitest le kell csapolni (lásd 4.2 pont).

#### Kiszáradáshoz vezető állapotok, például hányás, hasmenés vagy stomatitis

A kiszáradáshoz vezető állapotok, például hányás, hasmenés vagy stomatitis a megemelkedett hatóanyagszint miatt növelhetik a toxicitást. Ebben az esetben a metotrexát alkalmazását a tünetek megszűnéséig meg kell szakítani.

Fontos a kezelés első 48 óráján belül azonosítani a megemelkedett hatóanyagszinteket, mivel ellenkező esetben irreverzibilis metotrexát toxicitás jelentkezhet.

A hasmenés és a stomatitis ulcerosa toxikus hatások jele lehet és a terápia azonnali felfüggesztését indokolja, máskülönben vérzéses enteritis és bélperforáció következtében kialakult halál következhet be. Amennyiben vérhányás, a széklet fekete elszíneződése vagy véres széklet fordul elő, a kezelést meg kell szakítani.



### Folsavpótlás

Akut metotrexát-toxicitás esetén a betegek folinsavkezelést igényelhetnek. Rheumatoid arthritises vagy psoriasisos betegeknél a folsav- vagy folinsavpótlás csökkentheti a metotrexát toxicitását, mint például a gastrointestinalis tüneteket, a stomatitist, az alopeciát és a magas májenzimszinteket.

A folsavpótlás megkezdése előtt ajánlott a B12-vitamin szintjének ellenőrzése, különösen az 50 év feletti betegeknél, mivel a folsav szedése miatt a B12-vitamin hiánya rejtve maradhat.

### Vitaminkészítmények

A folsavat, folinsavat vagy származékaikat tartalmazó vitamin- vagy egyéb készítmények csökkenthetik a metotrexát hatékonyságát (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Dermatitis és napégés

A korábbi besugárzás okozta dermatitis és a napégés jelei ismét megjelenhetnek a metotrexát-kezelés alatt („recall-reakció”). A pikkelysömörös bőrelváltozások metotrexát és UV-sugárzás együttes alkalmazása során súlyosbodhatnak.

### Bőrtoxicitás

A metotrexát egy vagy több adagjának alkalmazása után súlyos, esetenként halálos kimenetelű bőrreakciókról számoltak be, beleértve a toxikus epidermalis necrolyst (Lyell-szindróma) és a Stevens-Johnson-szindrómát is.

### Encephalopathia/leukoencephalopathia

Mivel metotrexáttal kezelt, rosszindulatú daganatos betegek körében encephalopathia/leukoencephalopathia esetei fordultak elő, ez a nem rosszindulatú daganatok miatt kezelt betegeknél sem zárható ki.

### Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetés

Ez a gyógyszer nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219) és etil-parahidroxibenzoátot (E214) tartalmaz. Későbbiekben jelentkező allergiás reakciókat okozhat.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Az NSAID-k és a metotrexát közötti interakció kockázatát figyelembe kell venni a metotrexát kis dóziséval kezelt betegeknél, különösen beszűkült veseműködés esetén. Ha kombinált kezelés szükséges, a véréjtek számát és a vesefunkciót monitorozni kell. Körültekintően kell eljárni, ha az NSAID-k és a metotrexát alkalmazása 24 órán belül történik, mivel ilyenkor nőhet a metotrexát plazmaszintje, és ennek eredményeként fokozódhat a toxicitás. Állatkísérletekben az NSAID-k, ezen belül a szalicilsav alkalmazása a metotrexát tubularis szekréciójának csökkenését okozták, és ennek következtében növelték annak toxikus hatásait. Azokban a klinikai vizsgálatokban azonban, ahol NSAID-okat és szalicilsavat alkalmaztak kísérő gyógyszerként rheumatoid arthritises betegeknél, a mellékhatások növekedése nem volt megfigyelhető. A rheumatoid arthritis ilyen gyógyszerekkel végzett kezelése kis dózisu metotrexát-kezelés ideje alatt folytatható, de csak szoros orvosi felügyelet mellett.

A metotrexát-kezelés alatt potenciálisan hepatotoxikus gyógyszereket (például leflunomid, azatioprin, szulfaszalazin és retinoidok) szedő betegeket gondosan monitorozni kell a hepatotoxicitás lehetséges növekedése miatt. Az alkoholfogyasztást a metotrexát-kezelés alatt kerülni kell (lásd 4.4 pont). A metotrexát májkárosító mellékhatásának valószínűségét fokozza a rendszeres alkoholfogyasztás, illetve egyéb hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű szedése. A kiegészítő haematotoxikus gyógyszerek (például metamilzol) alkalmazása növeli a metotrexát súlyos haematotoxikus mellékhatásainak valószínűségét.

Figyelembe kell venni a farmakokinetikai kölsönhatást a metotrexát, az antikonvulzív gyógyszerek (csökkent metotrexátszint a szérumban) és az 5-fluorouracil között (az 5-fluorouracil felezési ideje megnő).

A szalicilátok, fenilbutazon, difenil-hidantoin (fenitoin), barbiturátok, nyugtatók, orális fogamzásgátlók, tetraciklinek, amidopirin származékok, szulfonamidok, tiazid típusú diuretikumok, orális antidiabetikumok, a doxorubicin és a p-amino-benzoésav kiszorítják a metotrexátot a szérumból való kötődéséből, ezáltal növelik a biohasznosulását, így a toxicitását is (indirekt dózisémelkedés).

A probenecid és a gyenge szerves savak is csökkenthetik a tubularis metotrexát-szekréciót, így szintén közvetett dózisémelkedést okoznak.

Az antibiotikumok, mint például a penicillinek, a glikopeptidok, a szulfonamidok, a ciprofloxacinn és a cefalotin egyes esetekben képesek olyan mértékben csökkenteni a metotrexát renális clearance-ét, hogy a metotrexát szérumból való koncentrációja megnövekedhet, amelyhez vértképzőszervi és gastrointestinalis toxicitás társul.

Az orális antibiotikumok, például a tetraciklinek, a klóramfenikol és a nem felszívódó, széles spektrumú antibiotikumok csökkenthetik a metotrexát bélből való felszívódását, vagy befolyásolhatják a metotrexát enterohepatikus körforgását, a bélflóra gátlása vagy a bakteriális metabolizmus visszaszorítása által.

Olyan gyógyszerekkel történő (korábbi) kezelés esetén, amelyek káros hatással lehetnek a csontvelőre (például szulfonamidok, trimetoprim/szulfametoxazol, klóramfenikol, pirimetamin) figyelembe kell venni a vértképzési zavarok kialakulásának lehetőségét.

A potenciálisan folsavhiányt okozó gyógyszerek (például szulfonamidok, trimetoprim/szulfametoxazol) együttes alkalmazása fokozott metotrexát-toxicitáshoz vezethet. Ezért különös körültekintés javasolt, amennyiben a betegnél már eleve folsavhiány áll fenn.

Másrészt viszont a folsavat tartalmazó gyógyszerek, illetve a folsavat vagy származékait tartalmazó vitaminkészítmények egyidejű alkalmazása csökkentheti a metotrexát hatásosságát.

Metotrexát és szulfaszalazin együttes alkalmazása fokozhatja a metotrexát hatását, mivel a szulfaszalazin gátolja a folsav szintézisét. Ez növelheti a mellékhatások előfordulásának kockázatát, bár ezt több vizsgálatban csak egyedi esetekben figyelték meg.

A ciklosporin potenciórozhatja a metotrexát hatásosságát és toxicitását. A kombináció alkalmazásakor fennáll a túlzott immunuszuppresszió kockázata, a lymphoproliferatio veszélyével.

A dinitrogén-oxid alkalmazása felerősíti a metotrexát folsav metabolizmusra gyakorolt hatását, fokozott toxicitást – például súlyos, kiszámíthatatlan myelosuppressziót, stomatitist és intrathecalis alkalmazás esetén neurotoxocitást – előidézve. Bár ezt a hatást kalcium-folináttal csökkenteni lehet, az egyidejű alkalmazást el kell kerülni.

Protonpumpa-gátlók, például omeprazol vagy pantoprazol egyidejű alkalmazása kölcsönhatásokhoz vezethet: a metotrexát és az omeprazol egyidejű alkalmazása késlelteti a metotrexát vesén keresztül történő kiválasztását. A metotrexát pantoprazollal történő kombinációja egy jelentett esetben gátolta a 7-hidroxi-metotrexát metabolit vesén keresztül történő kiválasztását, és izomfájdalom és hidegrázás jelentkezett.

A prokarbazin alkalmazása nagy dózisú metotrexát-terápia során növeli a veseműködés károsodásának kockázatát.

A metotrexát-kezelés alatt kerülni kell a koffeint vagy teofillint tartalmazó italok (kávé, koffeintartalmú üdítőitalok, fekete tea) túlzott mértékű fogyasztását, mivel a metotrexát hatása csökkenhet a metotrexát és a metil-xantinok között a metil-adenozin receptorokon létrejövő lehetséges kölcsönhatás miatt.

A metotrexát és a leflunomid kombinált alkalmazása növelheti a pancytopenia kockázatát.

A metotrexáttal és immunmoduláló gyógyszerekkel végzett, kombinált kezelést körültekintően kell alkalmazni különösen ortopédiai műtétek esetén, amikor nagy a fertőzés kockázata.

A kolesztiramin az enterohepatikus körforgásra gyakorolt hatásánál fogva növelheti a metotrexát nem renalis eliminációját.

Más citosztatikus szerekkel történő együttes alkalmazása során figyelembe kell venni a metotrexát esetleges késleltetett clearance-ét.

A metotrexát alkalmazása során a radioterápia növelheti a lágyszövet- vagy csontnecrosis kockázatát.

A metotrexát csökkentheti a teofillin clearance-ét. A szérumban a teofillinszintjét ezért egyidejű metotrexát-kezelés alatt monitorozni kell.

A merkaptopurin és a metotrexát egyidejű alkalmazása feltehetőleg a merkaptopurin metabolizmusának gátlása révén növelheti a merkaptopurin biohasznosulását.

A lehetséges immunrendszeri hatásokat figyelembe véve a metotrexát miatt a vakcinákra vonatkozó és más tesztek (az immunreakciót értékelő immunológiai eljárások) eredménye téves lehet. A metotrexát-kezelés alatt egyidejűleg élő vakcinákkal nem végezhető immunizálás (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás nőknél

A nőknek nem szabad teherbe esniük a metotrexát-kezelés alatt, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a metotrexáttal végzett kezelés ideje alatt és azt követően még legalább 6 hónapig (lásd 4.4 pont). A terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőt tájékoztatni kell a metotrexát-kezeléssel járó fejlődési rendellenességek kockázatáról, és az esetlegesen fennálló terhesség lehetőségét a szokásos módszerekkel, például terhességi teszttel biztonsággal ki kell zárni. A kezelés alatt a terhességi tesztek meg kell ismételni, amennyiben klinikailag szükséges (például a fogamzásgátlás szüneteltetése esetén). A fogamzóképes nőbetegeket tanácsadásban kell részesíteni a terhességmegelőzésről és a családtervezésről.

##### Fogamzásgátlás férfiaknál

Nem ismert, hogy a metotrexát jelen van-e az ondóban. A metotrexátról állatkísérletek során igazolták, hogy genotoxikus, ezért a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatások kockázata nem zárható ki teljes mértékben. A korlátozott mennyiségű klinikai adat nem jelezte a fejlődési rendellenességek vagy vetélés fokozott kockázatát az apa kis dóziszú (kevesebb mint heti 30 mg [15 ml]) metotrexát-expozícióját követően. Magasabb adagok esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat az apai expozíciót követő fejlődési rendellenességek és vetélés kockázatának becsléséhez.

Elővigyázatossági intézkedésként a szexuálisan aktív férfibetegek, illetve nőpartnerük számára megbízható fogamzásgátlás alkalmazása javasolt a férfibeteg kezelése alatt és a metotrexát-kezelés abbahagyását követően még legalább 6 hónapig. A férfiak a terápia alatt és a metotrexát-kezelés abbahagyása után még 6 hónapig nem adományozhatnak spermát.

##### Terhesség

A metotrexát ellenjavallt terhesség alatt nem onkológiai indikációkban (lásd 4.3 pont). Ha a metotrexáttal végzett kezelés alatt, illetve a kezelést követő 6 hónapon belül terhesség alakul ki, a gyermeket a kezelés miatt érő káros hatások kockázataival kapcsolatban orvosi tanácsadásban kell részesíteni a beteget, és ultrahangos vizsgálatokkal kell meggyőződni a normális magzati fejlődésről. Állatkísérletek során a metotrexát reprodukív toxicitását igazolták, különösen az első trimeszterben (lásd 5.3 pont). A metotrexát embereknél igazoltan teratogén; a jelentések szerint magzati halált, vetélést és/vagy veleszületett rendellenességeket okoz (például craniofacialis, cardiovascularis, központi idegrendszeri és a végtagokat érintő rendellenességeket).

A metotrexát embernél erősen teratogén hatású szer, amely terhesség alatti expozíció esetén spontán

vetélések, intrauterin növekedésbeli elmaradás és veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatával jár.

- A kis dóziszú (kevesebb mint heti 30 mg [15 ml]) metotrexáttal kezelt terhes nők 42,5%-ánál számoltak be spontán vetélésekről, szemben az ugyanilyen betegségekben szenvedő, de metotrexát helyett egyéb gyógyszerekkel kezelt betegeknel jelentett 22,5%-os gyakorisággal.
- A terhességük alatt kis dóziszú (kevesebb mint heti 30 mg [15 ml]) metotrexáttal kezelt nőknél az élveszületések 6,6%-ában fordultak elő jelentős születési rendellenességek, szemben az ugyanilyen betegségekben szenvedő, de metotrexát helyett egyéb gyógyszerekkel kezelt betegeknel jelentett, körülbelül 4%-os gyakorisággal.

A heti 30 mg-ot (15 ml) meghaladó, terhesség alatti metotrexát-expozícióra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat, azonban a spontán vetélések és veleszületett fejlődési rendellenességek magasabb előfordulási gyakorisága várható, különösen az onkológiai javallatokban gyakran alkalmazott adagok mellett.

Ha a metotrexát-kezelést a fogamzás előtt felfüggesztették, normál terhességekről számoltak be.

Onkológiai indikációkban alkalmazva a metotrexát nem adható terhesség során, különösen a terhesség első trimeszterében. Minden egyes esetben mérlegelni kell a kezelésből származó előnyt a magzatot fenyegető lehetséges kockázat ellenében. Ha a szert terhességben alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a metotrexát alkalmazása során, tájékoztatni kell a beteget a magzatot fenyegető lehetséges kockázatról.

#### Szoptatás

Mivel a metotrexát kiválasztódik az anyatejbe, és a szoptatott csecsemőnél toxicitást okozhat, a kezelés ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). Ha alkalmazása a szoptatási időszakban szükségessé válik, a szoptatást a kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni.

#### Termékenység

A metotrexát befolyásolja a spermatogenezist és az oogenesisist, valamint csökkentheti a termékenységet. Beszámoltak róla, hogy a metotrexát emberben oligospermiát, menstruációs zavarokat és amenorrhoeát okoz. Ezek a hatások a legtöbb esetben a terápia abbahagyása után reverzibilisnek bizonyulnak. Onkológiai javallatokban minden terhességet tervező nőnek javasolni kell genetikai tanácsadó centrum felkeresését, lehetőleg még a kezelés megkezdése előtt, és a férfiaknak a kezelés megkezdése előtt a sperma megőrzésének lehetőségét illetően tanácsot kell kérniük, mivel a metotrexát magasabb adagokban genotoxikus lehet (lásd 4.4 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A metotrexát közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a kezelés alatt központi idegrendszeri problémák jelentkezhetnek, például fáradtság, szédülés vagy álmoság.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát és súlyosságát általában véve dózisfüggőnek tekintik.

Daganat elleni kezelés esetén a metotrexát fő dózislimitáló toxikus hatása a myelosuppressio és a mucositis. E reakciók súlyossága a metotrexát adagjától, valamint alkalmazásának módjától és időtartamától függ. Mucositis általában a metotrexát alkalmazása után 3–7 nappal jelentkezik, és néhány nappal később leukopenia és thrombocytopenia követi. Azoknál a betegeknel, akiknél az eliminációs mechanizmusok zavara nem áll fenn, a myelosuppressio és a mucositis általában 14–28 napon belül visszafordítható.

A metotrexát legsúlyosabb mellékhatásai közé az alábbiak tartoznak: myelosuppressio, pulmonalis toxicitás, hepatotoxicitás, vesetoxicitás, neurotoxicitás, thromboemboliás események, anafilaxiás sokk és Stevens-Johnson-szindróma.

A metotrexát leggyakrabban megfigyelt (nagyon gyakori) mellékhatásai közé az alábbiak tartoznak: gastrointestinalis problémák (pl. stomatitis, dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger, étvágytalanság) és kóros májfunkciós eredmények (pl. az alanin-aminotranszferáz (ALAT), az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT), a bilirubin és az alkalikus foszfatáz megnövekedett szintje). Más, gyakran előforduló (gyakori) mellékhatás a leukopenia, anaemia, thrombopenia, fejfájás, fáradtság, álmoság, pneumonia, interstitialis alveolitis/pneumonitis, amelyhez gyakran eosinophilia társul, szájüregi fekélyek, hasmenés, exanthema, erythema és pruritus.

A mellékhatások kialakulása és súlyossága a metotrexát adagolásától és alkalmazásának gyakoriságától függ. Mivel azonban súlyos mellékhatások akár kis adagok esetében is előfordulhatnak, elengedhetetlen, hogy a kezelőorvos szorosan monitorozza a beteget (lásd 4.4 pont).

A legtöbb mellékhatás visszafordítható, ha korán észlelik. Ha ilyen mellékhatások jelentkeznek, az adagot csökkenteni kell, vagy le kell állítani a kezelést és megfelelő ellenlépéseket kell tenni (lásd 4.9 pont). A metotrexát-kezelés csak különös gondossággal kezdhető újra, a kezelés szükségességének alapos mérlegelése után, és szorosan monitorozva a toxicitás esetleges újbóli jelentkezését.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A táblázatban szereplő gyakoriságok a MedDRA kritériumai szerint vannak feltüntetve:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ )

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben jelennek meg az egyes gyakorisági kategóriákban.

| Szervrendszer                                                                             | Nagyon gyakori | Gyakori                                   | Nem gyakori                                           | Ritka                 | Nagyon ritka                                                                                                                                                           | Nem ismert                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                                                 | -              | Fertőzések                                | Opportunista fertőzések (néha halálos kimenetellel)   | Herpes zoster         | Sepsis<br>Cytomegalovirus okozta fertőzések                                                                                                                            | Nocardiosis,<br>Histoplasma és<br>Cryptococcus mycosis,<br>disszeminált herpes simplex |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | -              | -                                         | Lymphoma <sup>1</sup>                                 | -                     | -                                                                                                                                                                      | -                                                                                      |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek                                   | -              | Leukocytopenia, thrombocytopenia, anaemia | Pancytopenia, agranulocytosis, vérképzőszervi zavarok | Megaloblastos anaemia | Csontvelő-szuppresszió (súlyos lefolyású lehet),<br>Aplasticus anaemia,<br>lymphoproliferatív körkép <sup>2</sup> ,<br>Eosinophilia<br>Neutropenia<br>Lymphadenopathia | Vérzések                                                                               |

|                                                                 |   |                                                                |                                                           |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            | - | -                                                              | Allergiás reakciók, anafilaxiás sokk<br>Láz<br>Hidegrázás | -                                                                                                                                                                         | Immunszuppresszió, allergiás vasculitis (súlyos toxikus tünet), Hypogammaglobulinaemia                                                                                                                                                                                                                   | -                                               |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               | - | -                                                              | Diabetes mellitus                                         | -                                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                               |
| Pszichiátriai kórképek                                          | - | -                                                              | Depresszió                                                | Hangulatingadozások                                                                                                                                                       | Álmatlanság                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                               |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | - | Fejfájás, Fáradtság, Álmoság                                   | Görcsrohamok, Vertigo, Zavartság                          | Hemiparesis, Paresis                                                                                                                                                      | Cerebralisoedema, Akut asepticus meningitis meningismussal (paralysis, hányás), Levertség, Múló enyhe kognitív zavar, Pszichózisok, Aphasia, Fájdalom, Izomgyengeség vagy paraesthesia a végtagokban<br>Az ízézés megváltozása (fém íz), Irritáció, Dysarthria, Szokatlan cranialis sensatiók, fülcengés | Encephalopathia/Leukoencephalopathia            |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | - | -                                                              | -                                                         | Súlyos látászavarok                                                                                                                                                       | Retinopathia, Conjunctivitis                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                               |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 | - | -                                                              | -                                                         | Pericarditis, pericardialis folyadékgyülem, pericardialis tamponád                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                               |
| Érbetegségek és tünetek                                         | - | -                                                              | -                                                         | Thromboemboliás reakciók (ezen belül artériás és agyi thrombosis, thrombophlebitis, mély vénás thrombosis a lábben, vénás thrombosis a retinában, tüdőembolia), Hypotonia | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                               |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | - | Interstitialis alveolitis/pneumonia (halálos kimenetelű lehet) | Tüdőfibrosis                                              | Légzésbénulás, Asthma bronchiale-szerű reakciók, mint például köhögés, légszomj és a légzésfunkciós vizsgálatok eredményeinek kóros megváltozása, Pharyngitis             | Pneumocystis jiroveci okozta pneumonia és más pulmonalis fertőzések, Krónikus obstruktív tüdőbetegség, Pleuralis folyadékgyülem                                                                                                                                                                          | Pulmonalis alveolaris haemorrhagia <sup>3</sup> |

|                                                                       |                                                                                                                                             |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                        |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, a száj és a torok nyálkahártyájának gyulladása és kifeléyesedése<br>Stomatitis, dyspepsia | Hasmenés                      | Gastrointestinális fekélyek és vérzés                                                                                                                                                                                                                                                                         | Pancreatitis, Enteritis, Felszívódási zavar, Melaena, Gingivitis,                                                                                                                                                                                             | Toxikus megacolon, Vérhányás                                           | -                                                                     |
| Máj és epebetegségek, illetve tünetek                                 | A májeredetű enzimek (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalikus foszfatáz és bilirubin) szintjének emelkedése                                       | -                             | Steatosis, fibrosis és cirrhosis hepatitis<br>A szérumban albumin csökkenése                                                                                                                                                                                                                                  | Akut hepatitis és hepatotoxicitás                                                                                                                                                                                                                             | Akut májdegeneráció, májelégtelenség, Krónikus hepatitis reaktivációja | Hepatitis és májelégtelenség <sup>4</sup>                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | -                                                                                                                                           | Erythema, exanthema, Pruritus | Súlyos toxikus kórképek: vasculitis, herpes-szerű bőrelváltozások, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma), Reumás csomók növekedése, A psoriasisos plakkok fájdalmas eróziója<br>Fényérzékenység, fokozott bőrpigmentáció<br>Hajhullás, A sebgyógyulás zavara, Urticaria | A köröm fokozott pigmentáltsága, onycholysis<br>Acne, Petechia, Véraláfutás, Erythema multiforme, erythematosus elváltozások a bőrön, A psoriasisos elváltozások egyidejű UV-kezelés alatt súlyosbodhatnak, A sugárzás okozta dermatitis és napégés kiújulhat | Akut paronychia, furunculosis, Telangiectasia, Hidradenitis            | -                                                                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | -                                                                                                                                           | -                             | Osteoporosis, Arthralgia, Myalgia,                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fáradásos törés                                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                      | Állkapocs osteonecrosis (lymphoproliferatív betegségek következtében) |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | -                                                                                                                                           | -                             | Nephropathia<br>A húgyhólyag gyulladása és kifeléyesedése (akár vérveléssel), dysuria                                                                                                                                                                                                                         | Veseelégtelenség, oliguria, Anuria, Azotaemia                                                                                                                                                                                                                 | Proteinuria                                                            | -                                                                     |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel                                      | -                                                                                                                                           | -                             | Hüvelyi gyulladás és fekélyek                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Oligospermia, menstruációs zavar                                                                                                                                                                                                                              | Terméketlenség, A nemi vágy csökkenése,                                | -                                                                     |

|                                                          |   |   |   |   |                                                |   |
|----------------------------------------------------------|---|---|---|---|------------------------------------------------|---|
| kapcsolatos betegségek és tünetek                        |   |   |   |   | Impotencia, Hüvelyi váladékozás, gynaecomastia |   |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | - | - | - | - | Láz                                            | - |

<sup>1</sup> reverzibilis lehet – lásd 4.4 pont

<sup>2</sup> Lymphoma/Lymphoproliferatív betegségek: beszámoltak lymphoma és egyéb lymphoproliferatív betegségek egyedi eseteiről, amelyek az esetek nagy számában a metotrexát-kezelés abbahagyását követően enyhültek.

<sup>3</sup> reumatológiai és ezzel összefüggő javallatokban alkalmazott metotrexát esetében jelentették

<sup>4</sup> a májbiopsziára vonatkozó megjegyzéseket illetően lásd 4.4 pont

### Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan ugyanolyan, mint felnőtteknél.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan monitorozni lehessen. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a **hatóság részére az [V. függelékben](#)** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### A túlادagolás tünetei

Szájon át történő túlادagolást követően a tünetek elsősorban a vérképző és a gastrointestinalis rendszert érintik.

A tünetek közé az alábbiak tartoznak: leukocytopenia, thrombocytopenia, anaemia, pancytopenia, neutropenia, myelosuppressio, mucositis, stomatitis, szájüregi fekélyek, hányinger, hányás, gastrointestinalis fekély és vérzés.

A szájon át alkalmazandó metotrexát heti bevétel helyett tévesen végzett, napi bevétel esetén túlادagolások eseteket jelentettek, amelyek néha halálos kimenetelűek voltak. Ezekben az esetekben a gyakran jelentett tünetek a vérképzőszervi és gastrointestinalis reakciók voltak.

Beszámoltak sepsis, septicus sokk, veseelégtelenség és aplasticus anaemia miatt bekövetkezett halálesetekről is.

### A túlادagolás kezelése

A kalcium-folinát a metotrexát toxikus mellékhatásainak semlegesítésére szolgáló specifikus antidotum. Véletlen túlادagolás esetén a toxikus metotrexátadag beadásától számított 1 órán belül a beadott metotrexáttal azonos vagy annál nagyobb mennyiségű kalcium-folinátot kell beadni intravénásan vagy intramuscularisan, és az adagolást addig kell folytatni, amíg a metotrexát szérumkoncentrációja  $10^{-7}$  mol/l alá nem csökken.

Masszív túlادagolás esetén a metotrexát és/vagy metabolitjai vesetubulusokban történő kicsapódásának megelőzése érdekében megfelelő hidratálásra és a vizelet lúgosítására lehet szükség. A metotrexát kiválasztását sem a haemodialysis, sem a peritonealis dialysis nem segíti elő. Hatékony metotrexát-clearance-ről számoltak be nagy átáramlási sebességű (high-flux) membránokkal végzett, akut, intermittáló haemodialysis alkalmazásával.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**



Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes és immunmoduláló szerek, antimetabolitok, folsav-analógok, ATC-kód: L01BA01

### Hatásmechanizmus

A metotrexát egy folsav-antagonista hatású antimetabolit, amely a citotoxikus hatóanyagok csoportjába tartozik. A dihidrofolát-reduktáz enzim kompetitív gátlásával a DNS-szintézist gátolja.

Még nem tisztázott, hogy a metotrexát hatásossága psoriasis, arthritis psoriatica és krónikus polyarthritis kezelésében gyulladáscsökkentő vagy immunszuppresszív hatásának köszönhető-e, illetve, hogy milyen mértékben járul hozzá hatásához az extracelluláris adenzin-koncentráció metotrexát által okozott növekedése a gyulladással területeken.

A nagymértékben proliferáló szövetek – mint például a malignus sejtek, a csontvelő, a magzati sejtek, a bőr hámrétege és a nyálkahártya – általában érzékenyebbek a metotrexát ilyen hatására. A sejtproliferáció a malignus tumorokban rendszerint fokozottabb, mint a normál szövetekben, a metotrexát ezért a normál szövetek visszafordíthatatlan károsodása nélkül fejt ki tartós hatást a malignus burjánzásra.

Psoriasis esetén a hámrétegben kifejezetten nagyobb mértékű a sejtproliferáció, mint az egészséges bőrben. A különösen súlyos, generalizált, kezelésre nem reagáló psoriasis és arthritis psoriatica esetében a sejtproliferáció mértékének említett különbözősége a metotrexát alkalmazásának alapja.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazás után a metotrexát a gastrointestinalis traktusból szívódik fel. Kis dózisu (7,5 mg/m<sup>2</sup>-től 80 mg/m<sup>2</sup>-ig) adagolás esetén a metotrexát átlagos biohasznosulása körülbelül 70%, de egyének között és egyénen belül jelentős eltérések lehetnek (25–100%). A szérumban a csúcskoncentrációt 1–2 órán belül éri el.

Egy juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő (2,8–15,1 éves) betegek részvételével végzett, randomizált vizsgálat adatai szerint a metotrexát orális biohasznosulása éhgyomri állapotban nagyobb. JIA-ban szenvedő gyermekeknél a metotrexát dózisra normalizált, idő függvényében ábrázolt plazmakoncentráció-görbe alatti területe (AUC) a gyermekek életkorával nőtt, és a felnőttek esetében megfigyeltnél kisebb volt. A 7-hidroxi-metotrexát metabolit dózisra normalizált AUC értéke nem függött az életkortól.

### Eloszlás

A metotrexát körülbelül 50%-a kötődik plazmafehérjékhez. Az eloszlás után különösen a májban, a vesében és a lépben halmozódik fel, poliglutamátok formájában, ami hetekig vagy hónapokig is fennmaradhat.

Terminális felezési ideje átlagosan 6–7 óra, és jelentős (3–17 óra közötti) változékonyságot mutat. Felezési ideje akár a négyszeresére is megnyúlhat olyan betegeknél, akiknél harmadik eloszlási fázis (pleurális folyadékgyülem, ascites) van jelen.

### Biotranszformáció

A beadott metotrexátadag mintegy 10%-a metabolizálódik a májban. Fő metabolitja a 7-hidroxi-metotrexát.

### Elimináció

Kiürülése főként változatlan formában, glomerularis filtrációval és a proximális tubulusban zajló aktív szekrécióval, a vesén keresztül történik.

A metotrexát körülbelül 5–20%-a, a 7-hidroxi-metotrexátnak pedig 1–5%-a ürül ki az epével. Jelentős az enterohepatikus körforgás.

Beszűkült veseműködésű betegeknél a metotrexát eliminációja jelentősen lelassul. Jelenleg nem

ismert, hogy májkárosodásban is lassulhat-e az elimináció.

A metotrexát patkányoknál és majmoknál átjut a placentáris barrieren

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Krónikus toxicitás

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok toxikus hatásokat mutattak ki gastrointestinalis elváltozások, myelosuppressio és hepatotoxicitás formájában.

#### Mutagén és karcinogén potenciál

Patkányokon, egereken és hörcsögökön végzett hosszú távú vizsgálatok nem mutattak semmilyen bizonyítékot a metotrexát daganatkeltő potenciáljára. A metotrexát gén- és kromoszóma-mutációkat indukál mind *in vitro*, mind *in vivo* környezetben. A mutagén hatás gyanúja embereknél is felmerül.

#### Reprodukciós toxicitás

Teratogén hatást négy faj esetében (patkányok, egerek, nyulak, macskák) azonosítottak. Rhesus majmokban az embereknél megfigyeltekhez hasonló fejlődési rendellenesség nem fordult elő.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Makrogol 400  
Glicerin  
Narancsaroma  
Szukralóz  
Etil-parahidroxibenzoát (E214)  
Nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219)  
Citromsav-monohidrát  
Trinátrium-citrát  
Tisztított víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Felbontatlan palack

20 hónap.

#### Első felbontás után

3 hónap.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A palackot tartsa jól lezárva (lásd 6.6 pont).

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

60 ml belsőleges oldatot tartalmazó, 75 ml-es III. típusú borostyán üveg palack megbontást jelző gyermekbiztonsági zárókupakkal (polipropilén feszes polietilén tömítéssel).

Minden csomag egy palackot, egy LDPE palackadaptert és egy 10 ml-es, fehér színű, polipropilén adagolófecskendőt tartalmaz (a fecskendőn 1 ml-enként nagyobb beosztás, 0,25 ml-enként kisebb beosztás található).

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

### Biztonságos kezelés

Adagolás előtt és után minden alkalommal mosson kezet az, aki a metotrexátot alkalmazza. Az expozíció kockázatának csökkentése érdekében a metotrexát alkalmazásakor a szülőknek és a gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük.

A készítmény ne érjen a bőrhöz, se a nyálkahártyához. Ha a metotrexát mégis érintkezne a bőrrel vagy a nyálkahártyával, azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

Az esetleges kifröccsenéseket azonnal fel kell törölni.

Terhes, terhességet tervező vagy szoptató nők ne nyúljanak a metotrexáthoz!

A szülőknek, a gondozóknak és a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a metotrexátot tartsák gyermekek elől elzárva, lehetőleg zárható szekrényben.

A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.

A készítmény épségének védelme és a véletlen kifröccsenés kockázatának minimalizálása érdekében a palackot tartsa jól lezárva.

Citosztatikumok kezelése során a szokásos körültekintéssel kell eljárni.

### Útmutatás a csomagban mellékelt fecskendő használatához

1. Az alkalmazás előtt vegyen fel eldobható kesztyűt.
2. Rázza fel a palackot.
3. Vegye le a palack kupakját, és az adaptert határozottan nyomja a palackszájába.
4. Nyomja az adagolófecskendő hegyét az adapter nyílásába.
5. A palackot fordítsa fejjel lefelé.
6. LASSAN húzza ki a fecskendő dugattyúját úgy, hogy a gyógyszert addig szívja fel a palackból a fecskendőbe, amíg a fecskendő fehér dugattyújának LEGSZÉLESEBB része egy vonalba nem kerül a fecskendőn a kívánt adagot mutató, fekete jelzéssel. A mérést NE a dugattyú vékony hegyével végezze. Ha a fecskendőben légbuborékok vannak, ismétlje meg az eljárást, amíg a buborékok el nem tűnnek.
7. Fordítsa vissza a palackot az eredeti pozícióba és óvatosan húzza ki a fecskendőt az adapterből, közben pedig a fecskendőt ne a dugattyúnál, hanem inkább a testénél fogva tartsa.
8. Ellenőrizze, hogy a megfelelő adagot szívta-e fel a fecskendőbe.
9. A gyógyszer beadása előtt gondoskodjon róla, hogy a beteg ülő vagy álló helyzetben legyen.
10. Óvatosan helyezze a fecskendő végét a beteg szájába, az orca belseje felé irányítva.
11. Lassan és óvatosan nyomja le a dugattyút, hogy a készítmény kipréselődjön az orca belseje felé. NE nyomja erőteljesen a dugattyút, és ne a száj hátsó része vagy a torok felé préselje a készítményt, mert félrenyelést okozhat. A dugattyút óvatosan kell visszanyomni, egészen addig, amíg a helyére nem pattan.
12. Vegye ki a fecskendőt a beteg szájából.
13. Kérje meg a beteget, hogy nyelje le a gyógyszert, és utána igyon egy kis vizet, hogy biztosan ne maradjon gyógyszer a szájában.
14. Rakja vissza a palack kupakját úgy, hogy közben az adaptert ne távolítsa el. Győződjön meg róla, hogy a kupak jól záródik.
15. A fecskendőt a használat után azonnal mossa ki friss, meleg, szappanos vízzel, és alaposan öblítse ki. A fecskendőt víz alá kell tartani, és a dugattyút többször ki-be kell mozgatni, amíg a gyógyszer minden maradványa kiürül a fecskendő belsejéből, annak hegyét is beleértve. A

dugattyút és a fecskendő testét ezután szét kell szedni, és mindkettőt alaposan ki kell mosni meleg, szappanos vízzel. Ezután HIDEG vízzel alaposan át kell öblíteni, és a rajta maradt vizet le kell rázni, majd tiszta papírtörkövel szárazra kell törölni. A dugattyút és a fecskendő testét a gyógyszerrel együtt tiszta, száraz tárolóedényben kell tartani, és a következő használat előtt kell összerakni. A fecskendő minden részének teljesen száraznak kell lennie, mielőtt a következő adaghoz használják.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus készítményekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/17/1172/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. március 29.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
  - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- ### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Jylamvo első forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyagok tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Jylamvót forgalomba hozzák, a Jylamvót várhatólag rendelő vagy kiadó összes egészségügyi szakember hozzájusson a következő oktatósomaghoz:

- Az alkalmazási előírás
- A betegtájékoztató
- Útmutató egészségügyi szakemberek számára

Az **Útmutató egészségügyi szakemberek számára** a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

- Figyelemfelhívás a nemkívánatos gyógyszerreakciók jelentésének fontosságával kapcsolatban
- Nyilatkozat arról, hogy a készítményt rendelő orvos felelőssége meghatározni, melyik betegek alkalmazhatják a Jylamvo-t otthon vagy saját maguk által. A gyógyszer minden felírásakor az egészségügyi szakembereknek tanácsot kell adniuk a beteg és/vagy a gondozó számára az előírt dózis kiméréséről.
- Részletes leírás az oldat erősségéről és az adagolási térfogatokról, amely segíti a belsőleges oldat megfelelő adagjának tisztázását.
- Információk a Jylamvo végzett kezelésről, az alkalmazásról és az adagolásról. A kezelőorvos mindig mg-ml egyenértékűség szerint rendelje a dózist a beteg helyes életkora alapján.
- Lehetséges végzetes kimenetelű túladagolás gyógyszerkezézési hibák miatt
- A gyógyszerkezézési hibák okai, súlyossága és kimenetelei.
- Emlékeztető arról, hogy szólni kell a betegeknek a nem szándékos heti helyetti napi adagolásról, pl. nem malignus indikációkban
- Ajánlás a betegeknel kialakuló túladagolás jeleinek vagy tüneteinek monitorozásáról (ezek elsősorban a hemopoetikus és a gyomor-bélrendszert érintik)
- A túladagolás ellátása (beleértve a kalcium-folinát alkalmazását és az adagolás megszakítását is).

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jylamvo 2 mg/ml belsőleges oldat  
metotrexát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

E214-et és E219-et tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

60 ml-es palack  
Palackadapter  
10 ml-es adagolófecskendő

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás  
Alkalmazza az orvos rendelése szerint a mellékelt adagolófecskendő segítségével.  
Használat előtt felrázandó.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Ízületi gyulladás és pikkelysömör esetén hetente egyszer kell alkalmazni ezt a gyógyszert.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: kezelése elővigyázatosságot igényel

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

3 hónappal a felbontás után dobja ki.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A palackot tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1172/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jylamvo 2 mg/ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:

NN:

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### PALACK CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jylamvo 2 mg/ml belsőleges oldat  
metotrexát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

E214-et és E219-et tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat.

60 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás  
Alkalmazza az orvos rendelése szerint a mellékelt adagolófecskendő segítségével.  
Használat előtt felrázandó.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Ízületi gyulladás és pikkelysömör esetén hetente egyszer kell alkalmazni ezt a gyógyszert.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:  
3 hónappal a felbontás után dobja ki.  
Felnyitás napja:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A palackot tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Therakind (Europe) Limited

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1172/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Jylamvo 2 mg/ml belsőleges oldat metotrexát

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert a kezelőorvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jylamvo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jylamvo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jylamvo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jylamvo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Jylamvo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jylamvo olyan gyógyszer, amely:

- elnyomja a szervezetben bizonyos gyorsan szaporodó sejtek burjánzását (rákellenes gyógyszer)
- csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusai által kiváltott, nemkívánatos reakciókat (immunszuppresszív szer)
- gyulladáscsökkentő hatású

A Jylamvo-t olyan betegeknél alkalmazzák, akik:

- az alábbi reumás és bőrbetegségekben szenvednek:
  - aktív reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz, RA) felnőtt betegeknél
  - aktív, súlyos, fiatalkori, ismeretlen eredetű ízületi gyulladás (juvenilis idiopátiás artritisz/JIA) sokízületi (poliartritiszes) formái (amikor öt vagy több ízület érintett) serdülőknél és 3 éves és annál idősebb gyermekeknél, amikor a nem szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-ok) adott terápiás válasz nem volt megfelelő
  - súlyos, kezelésre nem reagáló, a beteg aktivitását korlátozó pikkelysömör, amely nem reagál megfelelően az egyéb, olyan terápiákra, mint a fényterápia, a pszoralének és az ultraibolya-A (PUVA) kezelés és a retinoidok, továbbá súlyos pikkelysömör felnőtt betegeknél, amely az ízületeket is érinti (artritisz pszoriatika)
- akut limfoblasztos leukémia (ALL) felnőtteknél, serdülőknél és 3 éves és annál idősebb gyermekeknél

Keresse fel kezelőorvosát, ha tünetei nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak.

#### 2. Tudnivalók a Jylamvo szedése előtt

**Ne szedje a Jylamvo-t:**

- ha allergiás a metotrexátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha súlyos vesekárosodása van (vagy kezelőorvosa a károsodást súlyosnak ítéli)



- ha májkárosodása van
- ha valamilyen vérképzőszervi problémája van, mint például csontvelő-alulműködés (hipoplázia), alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), alacsony vérlemezkesszám (trombocitopénia) vagy jelentős vérszegénység (anémia)
- ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt
- ha immunrendszere legyengült
- ha súlyos fertőzése van, például tuberkulózis vagy HIV
- ha gyomor- vagy bélfekélye van
- ha szájnyálkahártya-gyulladás vagy szájüregi fekélye van
- ha terhes vagy szoptat (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című pontot)
- ha a közelmúltban vakcinát kapott vagy vakcina beadatását tervezi

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### **Fontos figyelmeztetés a Jylamvo (metotrexát) adagjára vonatkozóan:**

**Ez a belsőleges oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz, és az adagolófecskendő ml-ben, nem pedig mg-ban van beosztva.**

Reumás és bőrbetegségek (RA, JIA, valamint pikkelysömör és artritisz pszoriatika) kezelése esetén a Jylamvo-t **hetente csak egyszer** vegye be.

Végzetes következményekkel járhat, ha túl nagy mennyiségű Jylamvo-t (metotrexát) szed.

Kérjük, nagyon figyelmesen olvassa el a betegtájékoztató 3. pontját.

Ha bármilyen kérdése van, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Jylamvo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- inzulinnal kezelt cukorbetegsége van
- ha inaktív, krónikus fertőzése van (pl. tuberkulózis, hepatitisz B vagy C, övsömör [herpes zoster]), mivel ezek fellángolhatnak
- ha valaha bármilyen máj- vagy vesebetegsége volt
- ha légzésfunkciójával valamilyen probléma van
- ha nagyon túlsúlyos
- ha kóros folyadékfelhalmozódás van a hasában (hasvízkór) vagy a tüdeje körül (mellkasi folyadékgyülem)
- ha kiszáradt, vagy olyan állapot áll fenn Önnél, amely kiszáradást okoz (hányás, hasmenés, székrekedés, szájnyálkahártya-gyulladás)

Ha sugárkezelés utáni bőrproblémája (irradiációs dermatitisz) vagy napégése volt, ezek a reakciók a metotrexát-kezelés után kiújulhatnak.

A metotrexát kis adagjával kezelt betegeknél nyirokcsomó-megnagyobbodás (limfóma) jelentkezhet, és a kezelést ilyen esetben le kell állítani.

A metotrexát alkalmazásakor az eleve fennálló reumatológiai betegségben szenvedő betegeknél heveny tüdővérzést jelentettek. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha olyan tüneteket észlel, mint a véres köpet vagy vér felköhögése.

A Jylamvo lehetséges mellékhatásaként hasmenés jelentkezhet, és ilyenkor a kezelés megszakítása szükséges. Beszéljen kezelőorvosával, ha hasmenése van.

Metotrexáttal kezelt rákos betegeknél bizonyos agyi problémákat (enkefalopátia/leukoencefalopátia) jelentettek. Ezek a mellékhatások nem zárhatók ki, ha a metotrexátot más betegségek kezelésére alkalmazzák.

A pikkelysömör okozta bőrelváltozások rosszabbodhatnak a metotrexát-kezelés alatt, ha UV-fénynek van kitéve.

A metotrexát átmenetileg befolyásolja a spermiumok és petesejtek termelődését. A metotrexát vetélést és súlyos születési rendellenességeket okozhat. Ne essen teherbe, illetve ne ejtse teherbe partnerét a metotrexát-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig. Lásd még a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című pontot.

#### Ajánlott kontrollvizsgálatok és óvintézkedések

A metotrexát még kis adagban alkalmazva is súlyos mellékhatásokat okozhat. Ahhoz, hogy a mellékhatásokat a lehető leghamarabb felismerje, kezelőorvosának vizsgálatokat és laboratóriumi teszteket kell végeznie.

#### A kezelés megkezdése előtt

Kezelőorvosának a kezelés megkezdése előtt vérvizsgálatokat kell végeznie, hogy ellenőrizze veséjének és májának működését. Lehet, hogy mellkasröntgenre is el kell mennie. A kezelés előtt és után más vizsgálatokra is sor kerülhet. Ne hagyjon ki egyetlen vérvizsgálati időpontot sem!

Ha a felsorolt vizsgálatok bármelyike kóros eredményeket mutat, a kezelés csak akkor folytatható, ha valamennyi érték visszatér a normális tartományba

#### **Gyermekek, serdülők és idősek**

A metotrexáttal kezelt gyermekek, serdülők és idősek esetében különösen gondos orvosi felügyelet szükséges a lényeges mellékhatások mielőbbi észlelése érdekében.

Ez a gyógyszer 3 éves kor alatti gyermekeknél nem ajánlott, mivel ebben a korcsoportban nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat.

#### **Egyéb gyógyszerek és a Jylamvo**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és a gyógynövényi vagy természetes alapú gyógyhatású készítményeket is.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Jylamvo-val kezelik, ha a kezelés alatt másik gyógyszert írnak fel Önnek.

Különösen fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- egyéb gyógyszerek reumatooid artritiszre vagy pikkelysömörrre, például leflunomid, azatioprin (szervátültetés után a kilökődés megelőzésére is alkalmazzák), szulfaszalazin (a fekélyes vastagbélgyulladás kezelésére is alkalmazzák)
- ciklosporin (az immunrendszer működésének elnyomására)
- nem szteroid gyulladáscsökkentők vagy szalicilátok (fájdalom és/vagy gyulladás elleni gyógyszerek, például acetil-szalicilsav, diklofenák és ibuprofén vagy pirazol)
- élő vakcinák
- vízajtók a folyadékviSSzatartás mérsékelésére
- a vércukorszintet csökkentő gyógyszerek, például a metformin
- retinoidok (pikkelysömör és más bőrbetegségek kezelésére)
- epilepszia elleni gyógyszerek (görcsrohamok megelőzésére)
- barbiturátok (altatók)
- nyugtatók
- szájon át szedett fogamzásgátlók
- probenecid (köszvényre)
- antibiotikumok
- pirimetamin (malária megelőzésére és kezelésére)
- folsavat tartalmazó vitaminkészítmények
- protonpumpagátlók (gyomorégés, fekélyek és egyes más gyomorpanaszok kezelésére)
- teofillin (légzési problémákra)
- merkaptopurin (a leukémia bizonyos típusainak kezelésére).
- rákellenes kezelések (például doxorubicin és prokarbazin nagy dózisú metotrexát-kezelés alatt)

### **A Jylamvo egyidejű alkalmazása étellel, itallal és alkohollal**

Ez a gyógyszer étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. Ha bevette az adagot, igyon egy kevés vizet és nyelje le, hogy biztosan a teljes adagot bevegye, és ne maradjon a szájában metotrexát. A Jylamvo-kezelés alatt kerülni kell az alkoholfogyasztást, valamint a kávé, a koffeintartalmú italok és a fekete tea túlzott mértékű fogyasztását. Ügyeljen rá, hogy sok folyadékot igyon a Jylamvo-kezelés alatt, mert a kiszáradás (a test víztartalmának csökkenése) fokozhatja a metotrexát mellékhatásait.

### **Terhesség**

Ne alkalmazza a Jylamvo-t terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa onkológiai kezelés céljából írta fel a készítményt. A metotrexát fejlődési rendellenességet, magzati károsodást vagy vetélést okozhat. Alkalmazása a koponya, az arc, a szív és vérerek, az agy, valamint a végtagok fejlődési rendellenességeivel járhat. Ezért nagyon fontos, hogy ne adjanak metotrexátot terhes nőknek vagy olyan nőknek, akik terhességet terveznek, kivéve, ha a készítményt onkológiai kezelésben alkalmazzák.

Nem onkológiai kezeléseknél a fogamzóképes korú nőknél a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét, például terhességi teszt elvégzésével.

Ne alkalmazza a Jylamvo-t, ha teherbe próbál esni. A metotrexát-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig nem eshet teherbe. Ezért az említett időszakban mindenkor hatékony fogamzásgátlásról kell gondoskodnia (lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot).

Amennyiben a kezelés ideje alatt teherbe esik, vagy gyanítja, hogy terhes lehet, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával. Ha teherbe esik a kezelés alatt, a kezelés gyermekre gyakorolt káros hatásainak kockázatát illetően fel kell, hogy kínálják Önnek a tanácsadást.

Ha teherbe szeretne esni, beszéljen kezelőorvosával, aki a kezelés tervezett megkezdése előtt szakorvoshoz utalhatja Önt tanácsadásra.

### **Szoptatás**


Ne szoptasson a kezelés ideje alatt, mert a metotrexát kiválasztódik az anyatejbe. Ha a kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a metotrexát-kezelés folytatása feltétlenül szükséges, akkor abba kell hagynia a szoptatást.

### **Férfiak nemzőképessége**

A rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a fejlődési rendellenességek, illetve a vetélés fokozott kockázata nem áll fenn, amennyiben az apa hetente 30 mg-nál (15 ml) kevesebb metotrexátot szed. Ugyanakkor a kockázatot nem lehet teljesen kizárni, és magasabb metotrexát-adagokra vonatkozóan nincsenek adatok. A metotrexát genotoxikus lehet. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer genetikai mutációt okozhat. A metotrexát hatással lehet a hímivarsejtek termelődésére, ami fejlődési rendellenességek lehetőségével jár.

A metotrexát-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig el kell kerülnie a gyermeknemzést, illetve nem adományozhat spermát. Mivel a metotrexát a daganatos betegségek kezelésére gyakran alkalmazott magasabb adagokban természetlenséghez és genetikai mutációkhoz vezethet, a heti 30 mg-nál (15 ml) magasabb metotrexát-adagokkal kezelt férfi betegeknek tanácsos lehet a sperma tárolását illetően tanácsot kérniük a kezelés megkezdése előtt (lásd még „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

 **Figyelem:** Ez a gyógyszer befolyásolhatja a reakciókészségét és a vezetéssel kapcsolatos képességét.

A központi idegrendszeret érintő mellékhatások, például fáradtság vagy szédülés fordulhat elő a Jylamvo-val végzett kezelés alatt. Néhány esetben hatással lehet a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ha fáradt vagy szédül, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

### **A Jylamvo etil-parahidroxibenzoátot és nátrium-metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz**

Az etil-parahidroxibenzoát (E214) és a nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219) allergiás reakciókat okozhat (ezek esetleg később jelentkeznek).

### **3. Hogyan kell szedni a Jylamvo-t?**

A Jylamvo-t csak olyan orvos írhatja fel, aki tisztában van a gyógyszer tulajdonságaival és működésének módjával.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Jylamvo helytelen szedése súlyos mellékhatásokat és akár halált is eredményezhet.

A kezelés időtartamát a kezelőorvos határozza meg. A reumás ízületi gyulladás, a súlyos juvenilis idiopátiás artritisz, a súlyos pikkelysömör és a súlyos artritisz pszoriatika Jylamvo-val végzett kezelése hosszú távú kezelést jelent.

#### **Ajánlott adag**

Kezelőorvosa annak alapján dönt a Jylamvo szedendő adagjáról, hogy milyen egészségi probléma miatt kezelik, az mennyire súlyos, és milyen az Ön általános egészségi állapota. Pontosan tartsa be az adagot, és pontosan kövesse kezelőorvosának a gyógyszer bevitelének időpontjára vonatkozó útmutatásait.

#### **Adagolás reumás és bőrbetegségek (RA, JIA, valamint pikkelysömör vagy artritisz pszoriatika) esetén**

A Jylamvo-t **csak hetente egyszer** vegye be. Kezelőorvosával együtt döntsék el, hogy a hét mely napja a legalkalmasabb a gyógyszer bevitelére.

Adagolás reumás ízületi gyulladásban, felnőtt betegeknél:

A készítmény szokásos kiindulási dózisa 7,5 mg (3,75 ml) hetente egyszer.

Adagolás pikkelysömör és artritisz pszoriatika esetében:

A készítmény szokásos kiindulási dózisa 7,5 mg (3,75 ml) hetente egyszer.

A kezelőorvos növelheti az adagot, ha a választott dózis nem hatásos, ugyanakkor azonban az Ön szervezete jól tolerálja azt.

Kezelőorvosa beállíthatja az Önnek megfelelő adagot a kezelésre adott válasza és a mellékhatások alapján.

#### **Adagolás akut limfoblasztos leukémia (ALL) esetén**

Kezelőorvosa tájékoztatja, hogy állapotára milyen adagot kell szednie, és mikor kell az adagot bevennie. Ezt az adagot pontosan tartsa be.

#### **Alkalmazás gyermekek és serdülők körében**

A kezelőorvos a gyermek testfelszíne (m<sup>2</sup>) alapján számítja ki a szükséges adagot, a dózist mg/ m<sup>2</sup>-ben fejezik ki.

#### **Idősek**

Mivel idős betegeknél csökkent a máj és a vese működése, és kevesebb a folsavtartalék, számukra viszonylag kis adagot kell választani.

### **Hogyan kell bevenni a gyógyszert?**

A Jylamvo csomagolása egy kupakkal ellátott gyógyszeres palackot, egy palackadaptert és egy fehér színű adagolófecskendő tartalmaz. Mindig a mellékelt fecskendő segítségével vegye be a gyógyszert.

Ha Ön a gyógyszer beadásában segédkező szülő vagy gondozó, minden adagolás előtt és után mosson kezet. Azonnal törölje fel, ha a gyógyszer kifröccsent. A Jylamvo alkalmazása során a védelem érdekében mindig használjon eldobható kesztyűt.

Terhes, terhességet tervező vagy szoptató nők ne kezeljék a metotrexátot.

Ha a Jylamvo a bőrrel érintkezik, illetve szembe vagy orrba kerül, az érintett területet vízzel és szappannal le kell mosni.

A Jylamvo szájon át alkalmazandó, és alkalmazásra készen kapható.

**Kérjük, jegyezze meg, hogy ez a belsőleges oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz, és az adagolófecskendő ml-ben, nem pedig mg-ban van beosztva.**

A metotrexát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. Ha bevette az adagot, igyon egy kevés vizet és nyelje le, hogy biztosan a teljes adagot bevegje, és ne maradjon a szájában metotrexát.

### **A gyógyszer alkalmazásakor kövesse az alábbi utasításokat:**

1. Az alkalmazás előtt vegyen fel eldobható kesztyűt.
2. Rázza fel a palackot.
3. Vegye le a palack kupakját, és az adaptert határozottan nyomja a palack szájába.
4. Nyomja az adagolófecskendő hegyét az adapter nyílásába.
5. A palackot fordítsa fejjel lefelé.
6. LASSAN húzza ki a fecskendő dugattyúját úgy, hogy a gyógyszert addig szívja fel a palackból a fecskendőbe, amíg a fecskendő fehér dugattyújának LEGSZÉLESEBB része egy vonalba nem kerül a fecskendőn a kívánt adagot mutató, fekete jelzéssel. A mérést NE a dugattyú vékony hegyével végezze. Ha a fecskendőben légbuborékok vannak, ismétlje meg az eljárást, amíg a buborékok el nem tűnnek.
7. Fordítsa vissza a palackot az eredeti pozícióba és óvatosan húzza ki a fecskendőt az adapterből, közben pedig a fecskendőt ne a dugattyúnál, hanem inkább a testénél fogva tartsa.
8. Ellenőrizze, hogy a megfelelő adagot szívta-e fel a fecskendőbe.
9. A gyógyszer beadása előtt gondoskodjon róla, hogy a beteg ülő vagy álló helyzetben legyen.
10. Óvatosan helyezze a fecskendő végét a beteg szájába, az orca belseje felé irányítva.
11. Lassan és óvatosan nyomja le a dugattyút, hogy a készítmény kipréselődjön az orca belseje felé. NE nyomja erőteljesen a dugattyút, és ne a száj hátsó része vagy a torok felé préselje a készítményt, mert félrenyelést okozhat. A dugattyút óvatosan kell visszanyomni, egészen addig, amíg a helyére nem pattan.
12. Vegye ki a fecskendőt a beteg szájából.
13. Kérje meg a beteget, hogy nyelje le a gyógyszert, és utána igyon egy kis vizet, hogy biztosan ne maradjon gyógyszer a szájában.
14. Rakja vissza a palack kupakját úgy, hogy közben az adaptert ne távolítsa el. Győződjön meg róla, hogy a kupak jól záródik.
15. A fecskendőt a használat után azonnal mossa ki friss, meleg, szappanos vízzel, és alaposan öblítse ki. A fecskendőt víz alá kell tartani, és a dugattyút többször ki-be kell mozgatni, amíg a gyógyszer minden maradványa kiürül a fecskendő belsejéből, annak hegyét is beleértve. A dugattyút és a fecskendő testét ezután szét kell szedni, és mindkettőt alaposan ki kell mosni meleg, szappanos vízzel. Ezután HIDEG vízzel alaposan át kell öblíteni, és a rajta maradt vizet le kell rázni, majd tiszta papírtörülkövel szárazra kell törölni. A dugattyút és a fecskendő testét a gyógyszerrel együtt tiszta, száraz tárolóedényben kell tartani, és a következő használat előtt kell összerakni. A fecskendő minden részének teljesen száraznak kell lennie, mielőtt a következő adaghoz használják.

Ismételje a fenti lépéseket minden adagolásnál a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően.

#### **Ha az előírtnál több Jylamvo-t vett be**

Az adagot illetően kövesse kezelőorvosa javaslatait. Soha ne módosítsa saját maga az adagot.

Ha azt gyanítja, hogy Ön (vagy valaki más) túl sok Jylamvo-t vett be, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, vagy forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Az orvos fogja eldönteni, hogy szükséges-e bármilyen kezelés.

A metotrexát túladagolása súlyos reakciókat okozhat. A túladagolás tünete lehet a vérzés, a szokatlan gyengeségérzet, a szájból kialakuló fekélyek, a hányinger, a hányás, a fekete vagy véres széklet, vér felköhögése vagy kávézacchoz hasonlító véres hányás, valamint a csökkent vizeletürítés. Lásd még az „4. Lehetséges mellékhatások” című pontot.

Vigye magával a gyógyszer csomagolását, amikor az orvoshoz vagy a kórházba megy. Túladagolás esetén kalcium-folátot kell adni.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Jylamvo-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, hanem folytassa a felírt adag alkalmazását. Tanácsért forduljon kezelőorvosához!

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Jylamvo szedését**

Ne szakítsa meg, illetve ne hagyja abba a Jylamvo szedését anélkül, hogy előtte kezelőorvosával egyeztetne. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha azt gyanítja, hogy súlyos mellékhatás jelentkezik Önnél.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha hirtelen zihálást, légzési nehézséget, a szemhéj, az arc vagy az ajak duzzanatát, (különösen az egész testet érintő) kiütést vagy viszketést észlel.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli:

- légzési problémák (ide értendő az általános rossz közérzet, a száraz, irritáló köhögés, a légszomj, a légzési nehézség, a mellkasi fájdalom és a láz)
- véres köpet vagy vér felköhögése\*
- a bőr súlyos hámlása vagy felhólyagosodása
- szokatlan vérzés (ezen belül vérhányás), véraláfutás vagy orrvérzés
- hányinger, hányás, hasi panaszok vagy súlyos hasmenés
- fekélyek a szájból
- fekete vagy szurokszerű széklet
- véres vizelet vagy széklet
- apró vörös pontok a bőrön
- láz, torokfájás, influenzaszerű tünetek
- a bőr besárgulása (sárgaság) vagy sötét vizelet
- fájdalmas vagy nehezített vizelés
- szomjúságérzet és/vagy gyakori vizelés
- görcsrohamok
- eszméletvesztés

- homályos vagy csökkent látás
- nagymértékű fáradtság.  
\*eleve fennálló reumatológiai betegségben szenvedő betegeknél alkalmazott metotrexát esetében jelentették.

Az alábbi mellékhatásokat szintén jelentették:

**Nagyon gyakori** (10-ből 1-nél több beteget érinthet):

- étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, emésztési zavar, gyulladás és fekélyek a szájban és a torokban
- a vérvizsgálatok magas májenzimszinteket mutatnak,

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fertőzések
- a vesejtek csökkent termelődése a fehérvérsejtszám és/vagy vörösvértestszám és/vagy vérlemezkeszám csökkenésével (leukocitopénia, anémia, trombocitopénia)
- fejfájás, fáradtság, ájulásszerű érzés
- tüdőgyulladás (pneumónia) száraz köhögéssel, légszomjjal és lázzal
- hasmenés
- bőrkiütés, bőrpír és viszketés.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- limfóma (nyirokcsomó a nyakon, a lágyéki részen vagy a hónaljban, amihez hátfájás, fogyás és éjszakai verejtékezés társul)
- súlyos allergiás reakciók
- cukorbetegség
- depresszió
- szédülés, zavartság, görcsrohamok
- tüdőkárosodás
- fekélyek és vérzés az emésztőrendszerben
- májbetegségek, a vér fehérjetartalmának csökkenése
- csalánkiütés, erős fényre jelentkező bőrreakciók, a bőr barna elszíneződése, hajhullás, a reumás csomók számának növekedése, övsömör, fájdalmas pikkelysömör, lassú sebgyógyulás
- ízületi vagy izomfájdalom, csonttritkulás (a csontok szilárdságának csökkenése)
- vesebetegség, a húgyhólyag gyulladása vagy kifeléyesedése (a vizelet véres is lehet), fájdalmas vizelet
- hüvelyi gyulladás és fekélyek.

**Ritka** (1000 közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- nagyon nagy vörösvértestek megjelenésével járó vérképzőszervi zavar (megaloblasztos anémia)
- hangulatingadozások
- mozgás közben jelentkező gyengeség, amely esetleg csak a test bal vagy jobb oldalán jelentkezik
- súlyos látászavarok
- a szívburok gyulladása, folyadék felhalmozódása a szívburokban
- alacsony vérnyomás, vérrögök
- mandulagyulladás, légzésleállás, asztma
- hasnyálmirigy-gyulladás, az emésztőrendszer gyulladása, véres széklet, ínygyulladás, emésztési zavar
- heveny májgyulladás (hepatitisz)
- a körmök elszíneződése, pattanások, piros vagy lila foltok a vérerekből kilépő vér miatt
- a pikkelysömör rosszabbodása UV-fényterápia során
- napégésre vagy sugárkezelést követő bőrgyulladásra hasonlító bőrelváltozások
- csonttörések

- veseelégtelenség, a vizelettermelés csökkenése vagy leállása, a vérben található ionok kóros szintje
- a hímivarsejtek képződésének károsodása, menstruációs zavarok.

**Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vírus, gomba vagy baktérium okozta szisztémás fertőzések
- súlyos csontvelőprobléma (vérszegénység), megduzzadt nyirokcsomók
- limfoproliferatív betegségek (a fehérvérsejtek túlzott mértékű felszaporodása)
- álmatlanság
- fájdalom, izomgyengeség, megváltozott ízérzékelés (fémés íz), az agyat borító hártya bénulást vagy hányást eredményező gyulladása, szűrő érzés a karon és a lábon
- a beszédhez használt izmok mozgásának károsodása, nehezített beszéd, a beszédképesség és a beszédértés zavara, álmoság vagy fáradtság, zavartság, szokatlan érzések a fejben, agyduzzanat, fülcsengés
- szemvörösség, a szem ideghártyájának károsodása
- folyadék felhalmozódása a tüdőben, tüdőfertőzések
- véres hányás, súlyos emésztőrendszeri szövődmények
- májelégtelenség
- körömfertőzés, a köröm leválása a körömágyról, kelések, hajszálértágulat, a bőr ereinek károsodása, a vérerek allergiás gyulladása
- fehérje a vizeletben
- a nemi vágy csökkenése, merevedési problémák, hüvelyfolyás, terméketlenség, férfiaknál az emlők megnagyobbodása (ginekomasztia)
- láz.

**Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az agy fehérállományának kóros elváltozása (leukoencefalopátia)
- vérzések
- tüdővérzés\*
- az állkapocscsont károsodása (a fehérvérsejtek túlzott mértékű felszaporodása következtében).  
\*eleve fennálló reumatológiai betegségben szenvedő betegeknél alkalmazott metotrexát esetében jelentették

A metotrexát csökkentheti a fehérvérsejtek számát és ezért gyengítheti a fertőzésekkel szembeni ellenálló képességet.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha fertőzés bármilyen tünetét tapasztalja, mint például láz vagy az általános egészségi állapotának jelentős romlása, vagy helyi fertőzés jeleivel, például torokfájással, illetve a torok vagy a száj gyulladásával járó láz, vagy vizeleti problémák. Vérvizsgálatot fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék a fehérvérsejtek számának esetleges csökkenését (agranulocitózis). Fontos, hogy kezelőorvosát minden alkalmazott gyógyszeréről tájékoztassa.

A metotrexát súlyos (olykor életveszélyes) mellékhatásokat okozhat. Kezelőorvosa ezért vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze a vérben (például alacsony fehérvérsejtszám, alacsony vérlemezkeszám, limfóma), a vesében és a májban észlelhető elváltozásokat.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Jylamvo-t tárolni?**



A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó, lehetőség szerint zárható szekrényben. A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:” és „Felh.”:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A palackot tartsa jól lezárva, hogy megakadályozza a készítmény esetleges megromlását és csökkentse a véletlen kifröccsenés kockázatát.

Az első felbontás után 3 hónappal dobja ki az esetleg fel nem használt gyógyszert.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus készítményekre vonatkozó, helyi előírások szerint kell végrehajtani – beszélje meg gyógyszerészével.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Jylamvo?**

A készítmény hatóanyaga a metotrexát. Az oldat milliliterenként 2 mg metotrexátot tartalmaz.

Egyéb összetevők: makrogol 400, glicerin, narancsaroma, szukralóz, etil-parahidroxibenzoát (E214), nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219), citromsav, trinátrium-citrát, tisztított víz. Lásd 2. pont: „A Jylamvo etil-parahidroxibenzoátot és nátrium-metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz”.

### **Milyen a Jylamvo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Jylamvo átlátszó, sárga oldat. A gyermekbiztos kupakkal ellátott, barna palackban 60 ml oldat található. Minden csomag egy palackot, egy palackdaptert és egy fehér színű adagolófecskendőt tartalmaz.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.