

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jylamvo 2 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre tirpalo yra 2 mg metotreksato.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename tirpalo mililitre yra 2 mg metilhidroksibenzoato (natrio druskos forma) ir 0,2 mg etilhidroksibenzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jylamvo skirtas toliau nurodytų ligų gydymui.

Sąnarių ir odos ligos

- Suaugusių pacientų aktyvus reumatoidinis artritas.
- Paauglių, 3 metų ir vyresnių vaikų poliartritinių formų aktyvus sunkus jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA), kai organizmo reakcija į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankama.
- Suaugusių pacientų sunki, gydymui atspari, negalią sukelianti psoriazė, kurios gydymas kitų formų priemonėmis, pvz., fototerapija, psoraleno ir ultravioletinių A spindulių (PUVA) terapija ir retinoidais, nepakankamai veiksmingas, taip pat sunkios formos psoriazinis artritas.

Onkologinės ligos

- Palaikomasis suaugusiųjų, paauglių ir 3 metų bei vyresnių vaikų ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Metotreksatą gali išrašyti tik su įvairiomis vaistinio preparato savybėmis ir jo veikimo mechanizmu praktiškai susipažinęs gydytojas.

Dozavimas

Sąnarių ir odos ligos

Svarbus įspėjimas dėl Jylamvo (metotreksato) dozavimo

Gydant sąnarių arba odos ligas, Jylamvo (metotreksatą) reikia vartoti **tik kartą per savaitę**. Dozavimo klaidos vartojant Jylamvo (metotreksatą) gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, taip pat mirtį. Labai atidžiai perskaitykite šį preparato charakteristikų santraukos skyrių.

Vaistinį preparatą skiriantis sveikatos priežiūros specialistas recepte turėtų nurodyti tikslią vaistinio preparato vartojimo dieną.

Vaistinio preparato dozė ir gydymo trukmė nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir į tai, kaip metotreksatas toleruojamas. Sergant aktyviu reumatoidiniu artritu, sunkios formos JIA, sunkios formos psoriaze ir sunkios formos psoriaziniu artritu, taikomas ilgalaikis gydymas.

Negalima viršyti 25 mg (12,5 ml) savaitės dozės. Vartojant didesnes nei 20 mg (10 ml) per savaitę dozes, gali reikšmingai padidėti toksinis poveikis, ypač kaulų čiulpų slopinimas.

Taip pat tuo pat metu papildomai skiriama folio rūgštis, kurią reikia vartoti po 5 mg du kartus per savaitę (išskyrus vaistinio preparato vartojimo dieną).

Dozavimas suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu

Rekomenduojama pradinė dozė yra 7,5 mg (3,75 ml) metotreksato kartą per savaitę.

Atsižvelgiant į kiekvieno paciento ligos aktyvumą ir į tai, kaip paciento organizmas toleruoja vaistinį preparatą, vaistinio preparato dozę galima laipsniškai didinti po 2,5 mg (1,25 ml) per savaitę.

Organizmo reakcija į gydymą turėtų pasireikšti po maždaug 4–8 savaitių.

Pasiekus norimą gydymo rezultatą, vaistinio preparato dozę reikia laipsniškai mažinti iki mažiausios veiksmingos palaikomosios dozės.

Nutraukus gydymą, simptomai gali atsinaujinti.

Dozavimas vaikams ir paaugliams, sergantiems poliartritinių formų jaunatviniu idiopatinu artritu

JIA sergantys pacientus visada reikia siųsti į reumatologijos skyrių, kuriame specializuojamasi vaikų ir (arba) paauglių gydymo srityje.

Rekomenduojama dozė yra 10–15 mg (5–7,5 ml)/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) per savaitę.

Gydymui atsparios ligos atvejais savaitinę dozę galima padidinti iki 20 mg (10 ml)/m² KPP per savaitę. Tačiau padidinus vaistinio preparato dozę, būtina dažniau tikrinti paciento sveikatos būklę.

Dozavimas suaugusiems, sergantiems sunkių formų psoriaze, ir suaugusiems pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu

Rekomenduojama, likus savaitei prieš pradėdant gydymą, pacientui skirti bandomąją 2,5–5 mg (1,25–2,5 ml) dozę, siekiant nustatyti ankstyvas nepageidaujamas reakcijas. Jeigu po savaitės atitinkamų laboratorinių tyrimų rezultatai yra normalūs, gydymą galima pradėti. Rekomenduojama pradinė dozė yra 7,5 mg (3,75 ml) metotreksato kartą per savaitę. Vaistinio preparato dozę didinti reikia laipsniškai, bet apskritai savaitinė dozė turi būti ne didesnė kaip 25 mg metotreksato. Įprastinė dozė yra 10–25 mg (5 ml–12,5 ml) kartą per savaitę. Didesnės nei 20 mg (10 ml) per savaitę dozės gali būti siejamos su reikšmingai stipresniu toksiniu poveikiu, ypač kaulų čiulpų slopinimu.

Paprastai organizmo reakcija į gydymą turėtų pasireikšti po maždaug 4–8 savaitių. Pasiekus norimą gydymo rezultatą, vaistinio preparato dozę reikia laipsniškai mažinti iki mažiausios veiksmingos palaikomosios dozės.

Numatytą vaistinio preparato vartojimo dieną galima iš karto išgerti visą savaitinę vaistinio preparato dozę arba ją galima padalinti į 2 ar 3 dalis. Bet kuriuo atveju vaistinis preparatas vartojamas tik kartą per savaitę.

Onkologinės ligos

Dozavimas sergant ūmine limfoblastine leukemija

Mažomis dozėmis metotreksatas vartojamas taikant palaikomąjį ŪLL gydymą 3 metų ir vyresniems

vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems pagal kompleksinio gydymo protokolus, kai metotreksatas skiriamas derinyje su kitais citotoksinais vaistiniais preparatais. Gydymas turi būti taikomas vadovaujantis šiuo metu patvirtintais gydymo protokolais.

Bendrai priimtinos vienkartinės dozės svyruoja nuo 20 iki 40 mg (nuo 10 iki 20 ml) /m² kūno paviršiaus ploto.

Jeigu metotreksatas skiriamas derinyje su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, apskaičiuojant šio vaistinio preparato dozę, reikia atsižvelgti į su šio vaistinio preparato bet kokių toksiniu poveikiu sutampantį kitų gydymo schemeje vartojamų vaistinių preparatų toksinį poveikį.

Didesnes vaistinio preparato dozes reikia vartoti parenteriniu būdu.

Vaikų populiacija

Vaikų gydymui metotreksatą reikia vartoti atsargiai. Taikomas gydymas turi atitikti šiuo metu paskelbtus vaikų gydymo protokolus (žr. 4.4 skyrių).

Paprastai dozės apskaičiuojamos atsižvelgiant į paciento KPP ir palaikomasis gydymas tęsiamas ilgą laiką.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, metotreksatą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Gydant reumatoidiniu artritu, jaunatviniu artritu, psoriaze ir psoriaziniu artritu sergančius pacientus, vaistinio preparato dozę reikia koreguoti kaip nurodyta toliau. Gydant onkologines ligas taip pat reikia laikytis paskelbtuose protokoluose pateiktų rekomendacijų.

Kreatinino klirensas (ml/min)	Dozės procentinė dalis, kurią reikia skirti
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo negalima skirti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Gydant pacientus, kuriems šiuo metu arba anksčiau diagnozuota reikšminga kepenų liga, ypač jei ją sukėlė alkoholio vartojimas, metotreksatą reikia skirti laikantis griežčiausių atsargumo priemonių arba visiškai neskirti šio vaistinio preparato. Jeigu bilirubino kiekis yra >5 mg/dl (85,5 μmol/l), metotreksato vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikams, nes surinkta nepakankamai duomenų apie šio vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą šioje pacientų grupėje.

Senyvi (>65 metų) pacientai

Gydant senyvus (65 metų ir vyresnius) pacientus, dėl suprastėjusios kepenų ir inkstų funkcijos, taip pat dėl su amžiumi sumažėjusių folio rūgšties rezervų reikia apsvarstyti galimybę sumažinti vaistinio preparato dozę. Be to, rekomenduojama atidžiai stebėti šiuos pacientus dėl galimų ankstyvų toksinio poveikio požymių (žr. 4.4, 4.5, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems diagnozuotas patologinis skysčių kaupimasis (pleuros efuzija, ascitas)

Kadangi pacientų, kuriems nustatytas patologinis skysčių kaupimasis, organizme metotreksato pusėjimo trukmė (angl. *half-life*) gali būti 4 kartus ilgesnė, tokiems pacientams gali reikėti sumažinti

vaistinio preparato dozę ir kai kuriais atvejais net nutraukti gydymą metotreksatu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kiek sumažinti vaistinio preparato dozę, reikia spręsti kiekvienu atveju atskirai.

Vartojimo metodas

Jylamvo skirtas vartoti tik per burną.

Vaistinį preparatą galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Tirpalas tiekiamas vartoti paruošto preparato forma ir jį reikia nuryti užsigeriant trupučiu vandens, kad iš burnos ertmės būtų pašalinti visi metotreksato likučiai.

Kartu su vaistiniu preparatu pateikiamas 10 ml geriamasis dozavimo švirškstas, kad juo būtų galima tiksliai atmatuoti išrašytą vaistinio preparato dozę (žr. pakuotės lapelį).

Jeigu gydymas geriamaisiais preparatais neveiksmingas, reikia pereiti prie gydymo parenteriniu būdu vartojamais preparatais. Tokiais atvejais galima skirti į raumenis arba po oda vartojamą metotreksatą; tai rekomenduojama pacientams, kurių organizme geriamasis metotreksatas nepakankamai absorbuojamas arba kurie netoleruoja geriamųjų metotreksato preparatų.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sutrikusi kepenų funkcija (bilirubino kiekis >5 mg/dl (85,5 μmol/l), žr. 4.2 skyrių).
- Piktnaudžiavimas alkoholiu.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min, žr. 4.2 skyrių).
- Jau diagnozuoti kraujo sutrikimai, pvz., kaulų čiulpų hipoplazija, leukopenija, trombocitopenija arba reikšminga anemija.
- Imunodeficitas.
- Sunkios ūminės arba lėtinės infekcijos, pvz., tuberkuliozė ir ŽIV.
- Stomatitas, opos burnos ertmėje ir nustatytos aktyvios opos virškinimo trakte.
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Tuo pat metu atliekamas skiepijimas gyvosiomis vakcinomis.

Papildoma kontraindikacija esant ne onkologinėms indikacijoms

- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 2 mg metotreksato; dozavimo švirškstas sužymėtas mililitrais, o ne miligramais; reikia būti atidiems, kad būtų išrašytas tinkamas vaistinio preparato kiekis. Sąnarių arba odos ligomis sergančius pacientus būtina aiškiai informuoti, kad vaistinį preparatą reikia vartoti tik kartą per savaitę, o ne kasdien. Netinkamai vartojant metotreksatą, gali pasireikšti sunkios ir net mirtinos nepageidaujamos reakcijos. Medicinos darbuotojams ir pacientams būtina pateikti aiškius nurodymus.

Vaistinį preparatą skiriantis sveikatos priežiūros specialistas recepte turėtų nurodyti tikslią vaistinio preparato vartojimo dieną.

Vaistinį preparatą skiriantis sveikatos priežiūros specialistas turėtų įsitikinti, kad vartotojas supranta, kad Jylamvo (metotreksatą) reikia vartoti tik kartą per savaitę.

Pacientai turi būti informuoti apie tai, kaip svarbu laikytis nurodymų vaistinį preparatą vartoti kartą per savaitę.

Gydymo laikotarpiu pacientai turi būti tinkamai stebimi, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti ir įvertinti galimo toksinio poveikio ar nepageidaujamų reakcijų požymius.

Todėl metotreksatą skirti gali tik tie gydytojai, kurie turi žinių ir yra sukaupę patirties, susijusios su gydymu antimetabolitais, arba jis turi būti skiriamas prižiūrint tokiems gydytojams.

Ypač griežtai būtina stebėti tuos pacientus, kuriems prieš tai taikyta spindulinė terapija (ypač dubens

srityje), kurių kraujodaros sistemos funkcija sutrikusi (pvz., po anksčiau taikytos spindulinės terapijos arba chemoterapijos) ir susilpnėjusi bendra būklė, taip pat vyresnio amžiaus pacientus ir labai mažus vaikus.

Dėl sunkių ar net mirtinų toksinių reakcijų galimybės gydantis gydytojas turi išsamiai informuoti pacientus apie susijusią riziką (įskaitant ankstyvus toksinio poveikio požymius ir simptomus) ir rekomenduojamas saugumo priemones. Pacientus reikia informuoti apie tai, kad, pasireiškus bet kokiems perdozavimo simptomams, jie privalo nedelsdami pranešti gydytojui, taip pat apie tai, kad reikia stebėti, ar nepasireiškia perdozavimo simptomų (be kita ko, nuolat atliekant laboratorinius tyrimus).

Didesnės nei 20 mg (10 ml) per savaitę dozės gali būti siejamos su žymiai stipresniu toksiniu poveikiu, ypač kaulų čiulpų slopinimu.

Dėl sulėtėjusio metotreksato pašalinimo iš pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizmo juos gydyti reikia itin atsargiai ir tik mažomis metotreksato dozėmis (žr. 4.2 skyrių).

Gydant pacientus, sergančius reikšminga kepenų liga, ypač jei ji susijusi su alkoholio vartojimu, metotreksatą reikia skirti laikantis griežčiausių atsargumo priemonių arba reikia visiškai neskirti šio vaistinio preparato.

Vaisingumas

Gauta pranešimų apie tai, kad gydymo metotreksatu laikotarpiu ir trumpu laikotarpiu po to, kai gydymas šiuo vaistiniu preparatu nutrauktas, sumažėja vaisingumas, išsivysto oligospermija, sutrinka menstruacinis ciklas ir pasireiškia amenorėja, o vartojant vaistinį preparatą paveikiama spermatogenezė ir oogenėzė – šis poveikis nutraukus gydymą yra grįžtamas.

Teratogeniškumas – reprodukcinė rizika

Metotreksatas sukelia toksinį poveikį žmogaus embrionui, persileidimus ir vaisiaus apsigimimus. Todėl su vaisingo amžiaus pacientėmis reikia aptarti galimą vaistinio preparato poveikį reprodukcinėi sistemai, nėštumo nutrūkimui ir įgimtoms anomalijoms (žr. 4.6 skyrių). Esant neonkologinėms indikacijoms, prieš Jylamvo vartojimą turi būti patvirtinta, kad pacientė ne nėščia. Jei gydymas lytiškai subrendusios moterys, gydymo laikotarpiu ir bent šešis mėnesius po gydymo būtina naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Kontracepcijos patarimai vyrams pateikti 4.6 skyriuje.

Rekomenduojami tyrimai ir saugumo priemonės

Prieš pradėdant gydymą ar atnaujinant gydymą po atsigavimo laikotarpio

Bendras kraujo tyrimas su diferenciniu kraujo kūnelių ir trombocitų tyrimu, kepenų fermentų, bilirubino, albumino kiekio serume tyrimai, rentgenologinis krūtinės ląstos tyrimas ir inkstų funkcijos rodikliai. Esant klinikinėms indikacijoms, reikia atlikti tyrimus tuberkuliozės ir hepatito B ir C galimybei atmesti.

Gydymo laikotarpiu

Toliau nurodyti tyrimai pirmąsias dvi savaites turi būti atliekami kas savaitę, vėliau mėnesį – kas dvi savaites; po to, pusmetį – atsižvelgiant į leukocitų skaičių ir jeigu paciento būklė stabili – bent kartą per mėnesį, o vėliau – bent kas tris mėnesius.

Didinant vaistinio preparato dozę, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tikrinti paciento būklę. Visų pirma reikia dažnai tikrinti senyvų pacientų būklę, siekiant nustatyti ankstyvus toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 skyrių).

- Burnos ir ryklės apžiūra dėl gleivinės pokyčių
- Bendras kraujo tyrimas su diferenciniu kraujo kūnelių tyrimu ir trombocitų tyrimu. Metotreksato sukeltas hemopoezės slopinimas gali pasireikšti staiga ir vartojant iš pažiūros saugias šio vaistinio preparato dozes. Smarkiai sumažėjus leukocitų arba trombocitų skaičiui,

būtina nedelsiant nutraukti gydymą ir skirti atitinkamą pagalbinį gydymą. Pacientus reikia paraginti pranešti savo gydytojui apie visus požymius ir simptomus, kurie gali būti infekcijos ženklas. Gydant pacientus, kurie tuo pat metu vartoja hematotoksiškus vaistinius preparatus (pvz., leflunomidą), reikia atidžiai stebėti kiekybinio kraujo tyrimo ir trombocitų tyrimo rezultatus.

- *Kepenų funkcijos tyrimai.* Ypatingą dėmesį reikia skirti toksinio poveikio kepenims požymiams. Nustačius kepenų funkcijos rodiklių arba kepenų biopsijos rezultatų nukrypimų nuo normos arba jiems pasireiškus gydymo laikotarpiu, gydymo šiuo vaistiniu preparatu negalima pradėti arba jį reikia nutraukti. Tokie nukrypimai nuo normos turėtų normalizuotis per dvi savaites, po kurių gydymas gali būti atnaujinamas gydytojo sprendimu.

Kepenų fermentų aktyvumo serume tyrimas. 13–20 proc. pacientų laikinai du ar tris kartus padidėja transaminazių aktyvumas. Nuolatiniai kepenų fermentų nukrypimai nuo normos ir (arba) sumažėjęs albumino kiekis serume gali būti stipraus hepatotoksiškumo požymis. Duomenų, kuriais būtų galima įrodyti kepenų biopsijos pagrįstumą stebint vaistinio preparato hepatotoksiškumą sąnarių ligomis sergantiems pacientams, nėra. Dėl poreikio prieš pradėdant gydymą ir gydymo laikotarpiu atlikti kepenų biopsiją psoriaze sergantiems pacientams nesutariama.

Siekiant nustatyti, ar pagal nuoseklių kepenų funkcijos tyrimų arba III tipo kolageno propeptido nustatymo tyrimo duomenis galima vertinti metotreksato hepatotoksiškumą, reikia atlikti išsamesnius tyrimus. Šis vertinimas turėtų būti atliekamas suskirsčius tiriamuosius į pacientus, kurių atveju rizikos veiksnių nenustatyta, ir į pacientus, kuriems nustatyti tam tikri rizikos veiksniai, pvz., gausus alkoholio vartojimas praityje, nuolat padidėjęs kepenų fermentų kiekis, praityje diagnozuota kepenų liga, šeimos nariams diagnozuota paveldima kepenų liga, cukrinis diabetas, nutukimas ir praityje didelėmis dozėmis vartotas hepatotoksiškas vaistinis preparatas arba patirtas stiprus cheminių medžiagų poveikis, taip pat ilgalaikis gydymas metotreksatu arba vartojama 1,5 g arba didesnė suminė vaistinio preparato dozė.

Jeigu kepenų fermentų aktyvumas kraujyje nuolat padidėjęs, reikia įvertinti galimybę sumažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti gydymą.

Dėl galimo šio vaistinio preparato toksinio poveikio kepenims gydymo metotreksatu laikotarpiu negalima vartoti kitų hepatotoksiškų vaistinių preparatų, nebent tai yra *neatidėliotina būtina*, be to, reikia vengti arba vartoti mažiau alkoholio (žr. 4.5 skyrių). Gydant pacientus, kurie tuo pat metu vartoja kitus hepatotoksiškus vaistinius preparatus (pvz., leflunomidą), reikia atidžiau stebėti kepenų fermentų kiekį. Tokią galimybę taip pat reikia apsvarstyti tais atvejais, kai tuo pat metu vartojami hematotoksiški vaistiniai preparatai.

Daugiau atsargumo priemonių reikia imtis gydant pacientus, sergančius nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu, kadangi gydymo metotreksatu laikotarpiu buvo nustatyta keletas pavienių atvejų, kai pacientams išsivystė kepenų cirozė, nors transaminazių aktyvumas nebuvo padidėjęs.

- *Inkstu funkcija* reikia stebėti atliekant inkstų funkcijos ir šlapimo tyrimus. Jeigu kreatinino kiekis serume padidėjęs, reikia sumažinti vaistinio preparato dozę. Jeigu kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min, gydymo metotreksatu taikyti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Jeigu šlapimo pH mažesnis nei 7,0, gydymo vidutinio dydžio ir didelėmis metotreksato dozėmis negalima pradėti. Nustačius šlapimo šarmėjimą (kai pH vertė lygi arba didesnė nei 6,8), bent per pirmas 24 valandas nuo metotreksato vartojimo pradžios būtina atlikti pakartotinius pH tyrimus.

- *Kvėpavimo takų tyrimas.* Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia plaučių funkcijos sutrikimo simptomų ir, esant būtinybei, ištirti plaučių funkcijos rodiklius. Su plaučiais susiję simptomai (ypač sausas, neproduktyvus kosulys) arba nespecifinis pneumonitas, kuris pasireiškia vartojant metotreksatą, gali būti galimo pavoingo pažeidimo, dėl kurio gali tekti nutraukti gydymą ir

atidžiai stebėti paciento būklę, požymis. Nors klinikiniai požymiai skiriasi, metotreksato sukeltomis plaučių ligomis sergantys pacientai paprastai karščiuoja, kosėja, dūsta arba jiems išsivysto hipoksemija. Siekiant atmesti infekcijos galimybę, būtina atlikti krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą. Pacientams gali išsivystyti ūminė arba lėtinė intersticinė pneumonija, kuri neretai pasireiškia kartu su eozinofilija; gauta pranešimų apie tokių pacientų mirties atvejus. Pacientus reikia informuoti apie pneumonijos riziką ir jiems nurodyti, kad prasidėjus nuolatiniam kosuliui arba dispnėjai, nedelsiant kreiptųsi į savo gydytoją.

Be to, metotreksato vartojant pagal reumatologines ir susijusias indikacijas gauta pranešimų apie plaučių alveolinę hemoragiją. Šis reiškinys taip pat gali būti susijęs su vaskulitu ir kitomis gretutinėmis ligomis. Įtarus plaučių alveolinę hemoragiją turi būti apgalvoti neatidėliotini tyrimai diagnozei patvirtinti.

Pasireiškus su plaučiais susijusiems simptomams, gydymą metotreksatu reikia nutraukti ir nedelsiant atlikti tyrimus (įskaitant krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą), siekiant atmesti infekcijos ir navikų galimybę. Įtarus metotreksato sukeltą plaučių ligą, reikia pradėti gydymą kortikosteroidais, o atnaujinti gydymo metotreksatu negalima.

Pasireiškus su plaučiais susijusiems simptomams, būtina kuo skubiau nustatyti diagnozę ir nutraukti gydymą metotreksatu. Metotreksato sukeltos plaučių ligos, pvz., pneumonitas, gali išsivystyti staiga ir bet kuriame gydymo etape; nuo jų ne visais atvejais visiškai pasveikstama ir tokio poveikio atvejų buvo nustatyta vaistinių preparatų vartojant įvairiomis dozėmis (įskaitant mažas 7,5 mg (3,75 ml) per savaitę dozes).

Vartojant metotreksatą, gali išsivystyti oportunistinės infekcijos, įskaitant *Pneumocystis jiroveci* sukeltą pneumoniją, kuri taip pat gali baigtis paciento mirtimi. Pasireiškus su plaučiais susijusiems simptomams, reikia įvertinti *Pneumocystis jiroveci* sukeltos pneumonijos galimybę.

Ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis gydant pacientus, kurių plaučių funkcija sutrikusi.

Taip pat ypatingas atsargumas būtinas esant neaktyvioms lėtinėms infekcijoms (pvz., juostinei pūslelinei, tuberkuliozei, hepatitui B ar C), kadangi šios infekcijos gali suaktyvėti.

Sutrikusi inkstų funkcija ir pacientai, kuriems kyla inkstų funkcijos sutrikimo rizika

Kadangi metotreksatas pašalinamas daugiausia per inkstus, esant inkstų funkcijos sutrikimui, vaistinio preparato koncentracija gali būti didesnė, o tai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų. Jeigu paciento inkstų funkcija gali būti sutrikusi (pvz., senyvo paciento), tyrimus reikia atlikti dažniau. Visų pirma tai taikoma tiems atvejams, kai kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie turi įtakos metotreksato eliminacijai, pažeidžia inkstus (pvz., NVNU) arba gali sutrikdyti hemopoezę.

Esant rizikos veiksniams, pvz., sutrikus inkstų funkcijai (įskaitant lengvą inkstų funkcijos sutrikimą), kartu vartoti NVNU nerekomenduojama. Dehidratacija taip pat gali sustiprinti metotreksato toksinį poveikį.

(Žr. skyrių apie inkstų funkcijos stebėjimą.)

Imuninė sistema

Dėl savo poveikio imuninei sistemai metotreksatas gali susilpninti organizmo reakciją į vakcinas ir iškreipti imunologinių tyrimų rezultatus. Metotreksatu gydomų pacientų negalima skiepyti gyvomis vakcinomis.

Piktybinė limfoma

Pacientams, vartojantiems mažas metotreksato dozes, gali išsivystyti piktybinė limfoma; tokiu atveju gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti. Jeigu limfoma neregresuoja spontaniškai, būtina pradėti gydymą citotoksinais vaistinėmis preparatais.

Skystis pleuros ertmėje (effusio) arba ascitas

Prieš pradėdant gydymą metotreksatu, pleuros ertmėje ir dėl ascito susikaupusį skystį reikia

nudrenuoti.

Dehidrataciją sukeliantys sutrikimai, pvz., vėmimas, viduriavimas arba stomatitas

Dehidrataciją sukeliantys sutrikimai, pvz., vėmimas, viduriavimas arba stomatitas, padidėjus veikliosios medžiagos koncentracijai, gali sustiprinti toksinį poveikį. Tokiu atveju gydymą metotreksatu būtina nutraukti, kol simptomai išnyks.

Svarbu, kad padidėjusi veikliosios medžiagos koncentracija būtų nustatyta per 48 valandas nuo vaistinio preparato suvartojimo; priešingu atveju gali pasireikšti negrįžtamas metotreksato toksinis poveikis.

Viduriavimas ir opinis stomatitas gali būti toksinio poveikio požymiai, dėl kurių gali reikėti nutraukti gydymą; priešingu atveju gali išsivystyti hemoraginis enteritas ir pacientas gali mirti nuo žarnyno perforacijos. Išsivysčius hematemezei, pradėjus tuštintis juodos spalvos išmatomis arba pastebėjus kraują išmatose, gydymą būtina nutraukti.

Folio rūgšties papildų vartojimas

Pasireiškus ūminiam metotreksato toksiniam poveikiui, pacientui gali reikėti gydymo folino rūgštimi. Gydant reumatoidiniu artritu arba psoriaze sergančius pacientus, papildomai vartojama folio arba folino rūgštis gali sumažinti metotreksato toksinį poveikį, pvz., slopinti virškinimo trakto simptomus, stomatitą, alopeciją ir kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimą.

Prieš pradėdant vartoti folio rūgšties papildus, rekomenduojama iširti vitamino B12 kiekį kraujyje, ypač gydant vyresnius nei 50 metų suaugusiuosius, kadangi vartojama folio rūgštis gali užmaskuoti vitamino B12 trūkumą.

Vitaminų preparatai

Vitaminų preparatai ir kiti preparatai, kurių sudėtyje yra folio rūgšties, folino rūgšties arba jų darinių, gali sumažinti metotreksato veiksmingumą (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Dermatitas ir nudegimas nuo saulės

Vartojant metotreksatą, gali atsirasti spinduliuotės sukeltas dermatitas ir nudegimas nuo saulės (uždegiminės reakcijos anksčiau pažeistoje vietoje, angl. *recall reactions*). Taikant UV spindulių terapiją ir kartu vartojant metotreksatą, gali pasunkėti psoriazės pažeistų odos plotų būklė.

Toksinis poveikis odai

Gauta pranešimų apie suvartojus vieną ar kelias metotreksato dozes pasireiškusias sunkias, kai kuriais atvejais mirtinas odos reakcijas, įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (Lajelio [*Lyell*] sindromą) arba Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą.

Encefalopatija / leukoencefalopatija

Kadangi metotreksatu gydant vėžiu sergančius pacientus nustatyta encefalopatijos / leukoencefalopatijos atvejų, gydant pacientus pagal su vėžiu nesusijusias indikacijas, taip pat negalima atmesti tokio šalutinio poveikio galimybes.

Ispėjimai dėl pagalbinių medžiagų

Šiame vaistiniame preparate yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219) ir etilo parahidroksibenzoato (E214). Jie gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gydant mažomis metotreksato dozėmis, ypač jei paciento inkstų funkcija sutrikusi, reikia įvertinti NVNU ir metotreksato sąveikos riziką. Jeigu gydymas abiem vaistiniais preparatais yra būtinas, reikia stebėti bendro kraujo tyrimo rezultatus ir inkstų funkcijos rodiklius. Atsargumo priemonių reikia imtis tais atvejais, kai per 24 valandas suvartojama ir NVNU, ir metotreksato, nes metotreksato koncentracija plazmoje gali padidėti ir dėl to jo toksinis poveikis gali sustiprėti. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad vartojant NVNU, įskaitant salicilo rūgštį, metotreksato išsiskyrimas per

inkstų kanalėlius sumažėja, dėl to jo toksinis poveikis sustiprėja. Tačiau atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu NVNU ir salicilo rūgštis kaip papildomos gydymo priemonės buvo skiriamos reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, nepageidaujamos reakcijos nesustiprėjo. Vartojant mažas metotreksato dozes, reumatoidinio artrito gydymą tokiais vaistiniais preparatais galima tęsti, bet tik atidžiai prižiūrint gydytojams.

Pacientus, kurie vartodami metotreksatą taip pat vartoja vaistinių preparatų, galinčių turėti toksinį poveikį kepenims (pvz., leflunomidą, azatiopriną, sulfasalaziną ir retinoidus), reikia atidžiai stebėti, ar nesustiprėja toksinis poveikis kepenims. Vartojant metotreksatą, reikia vengti alkoholio (žr. 4.4 skyrių). Nuolatinis alkoholio vartojimas ir kitų hepatotoksiškų vaistinių preparatų vartojimas didina metotreksato sukiamų hepatotoksiškų nepageidaujamų reakcijų tikimybę. Kartu su metotreksatu vartojant hematotoksiškų vaistinių preparatų (pvz., metamizolą), didėja metotreksato sukiamų sunkių hematotoksiškų nepageidaujamų reakcijų tikimybė.

Būtina turėti omenyje, kad metotreksatas farmakokinetiškai sąveikauja su prieštraukuliniais vaistiniais preparatais (sumažėja metotreksato koncentracija serume) ir 5-fluoruracilu (pailgėja 5-fluoruracilo pusėjimo trukmė).

Salicilatai, fenilbutazonas, difenilhidantoinas (fenitoinas), barbitūratai, raminamieji vaistiniai preparatai, geriamieji kontraceptikai, tetraciklinai, amidopirino dariniai, sulfonamidai, tiazidiniai diuretikai, geriamieji gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai, doksorubicinas ir p-aminobenzoinė rūgštis išstumia metotreksatą iš albumino serumo junginių ir taip padidina biologinį prieinamumą bei toksiškumą (netiesiogiai padidina dozę).

Probenecidas ir silpnos organinės rūgštys taip pat gali sumažinti metotreksato sekreciją per inkstų kanalėlius ir taip netiesiogiai padidinti dozę.

Pavieniais atvejais antibiotikai, pvz., penicilinai, glikopeptidai, sulfonamidai, ciprofloksacinas ir cefalotinas, gali sumažinti metotreksato klirensą per inkstus, todėl gali padidėti metotreksato koncentracija serume ir kartu sustiprėti toksinis poveikis kraujui ir virškinimo traktui. Geriamieji antibiotikai, pvz., tetraciklinai, chloramfenikolis ir neabsorbuojami plataus veikimo spektro antibiotikai gali sumažinti metotreksato absorbciją žarnyne arba sutrikdyti enterohepatinę cirkuliaciją slopindami žarnyno florą arba bakterijų vykdomą metabolizmą.

Jeigu vartojami (anksčiau vartoti) vaistiniai preparatai, kurie gali sukelti nepageidaujamų kaulų čiulpų reakcijų (pvz., sulfonamidai, trimetoprimas / sulfametoksazolas, chloramfenikolis, pirimetaminas), būtina įvertinti hemopoezės sutrikimų galimybę.

Tuo pat metu vartojant vaistinių preparatų, kurie gali sukelti folio rūgšties trūkumą (pvz., sulfonamidų, trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali sustiprėti metotreksato toksinis poveikis. Todėl reikia būti itin atsargiems gydant pacientus, kuriems anksčiau nustatytas folio rūgšties trūkumas.

O kartu vartojant vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra folino rūgšties, arba vitaminų preparatų, kurių sudėtyje yra folio rūgšties arba jos darinių, metotreksato veiksmingumas gali sumažėti.

Vartojant metotreksato ir sulfasalazino derinį, gali sustiprėti metotreksato poveikis, nes sulfasalazinas slopina folio rūgšties sintezę. Dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika, nors atlikus kelis tyrimus, toks poveikis buvo nustatytas tik paviniams pacientams.

Ciklosporinas gali sustiprinti metotreksato veiksmingumą ir toksiškumą. Vartojant šį vaistinių preparatų derinį, kyla stiprios imunosupresijos rizika kartu su limfoproliferacijos rizika.

Azoto oksido naudojimas gali sustiprinti metotreksato poveikį folio rūgšties metabolizmui, vartojant intratekaliai gali padidėti toksiškumas, kaip sunki, nenumatyta mielosupresija, stomatitas ir neurotoksiškumas. Nors šis poveikis gali būti sumažintas skiriant kalcio foliantą, kartu šio vaisto vartoti nereikėtų.

Kartu su metotreksatu vartojant protonų siurblio inhibitorių, pvz., omeprazolą arba pantoprazolą, gali pasireikšti šių vaistinių preparatų sąveika: metotreksatą vartojant kartu su omeprazolu, metotreksato eliminacija per inkstus sulėtėja. Vienu atveju, kai metotreksatas buvo vartojamas kartu su pantoprazolu, metabolito 7-hidroksimetotreksato eliminacija buvo slopinama ir pacientui pasireiškė mialgija bei drebulys.

Prokarbaziną vartojant kartu su didelėmis metotreksato dozėmis, padidėja inkstų funkcijos sutrikimo rizika.

Gydymo metotreksatu laikotarpiu reikia vengti gerti daug gėrimų, kuriuose yra kofeino ar teofilino (kavos, gaiviųjų gėrimų, kuriuose yra kofeino, juodosios arbatos), nes dėl galimos metotreksato ir metilksantinų sąveikos prie adenozino receptorių metotreksato poveikis gali susilpnėti.

Derinyje vartojant metotreksatą ir leflunomidą, gali padidėti pancitopenijos rizika.

Ypač kai atliekamos ortopedinės operacijos, kai kyla didelė infekcijos rizika, metotreksato ir imunomoduliatorių derinį reikia vartoti atsargiai.

Kolestiraminas gali padidinti metotreksato eliminaciją ne per inkstus, sutrikdydamas enterohepatinę cirkuliaciją.

Metotreksatą vartojant derinyje su kitais citostatinais vaistinais preparatais, reikia įvertinti metotreksato klirensą sulėtėjimo galimybę.

Vartojant metotreksatą taikoma spindulinė terapija gali padidinti minkštųjų audinių arba kaulų nekrozės riziką.

Metotreksatas gali sumažinti teofilino klirensą. Todėl šį vaistinių preparatų vartojant kartu su metotreksatu, reikia stebėti teofilino koncentraciją serume.

Derinyje vartojant merkaptopuriną ir metotreksatą, veikiausiai dėl slopinamo merkaptopurino metabolizmo gali padidėti merkaptopurino biologinis prieinamumas.

Atsižvelgiant į galimą poveikį imuninei sistemai, metotreksatas gali iškreipti skiepavimo ir tyrimų rezultatus (imunologinių procedūrų imuninei sistemai įvertinti). Gydymo metotreksatu laikotarpiu reikia vengti skiepytis gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Gydymo metotreksatu laikotarpiu moterims negalima pastoti, privaloma naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metotreksatu laikotarpiu ir bent 6 mėnesius užbaigus gydymą (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradėdant gydymą vaisingo amžiaus moterys privalo būti informuojamos apie apsigimimus, siejamus su metotreksato vartojimu, taip pat reikia imtis tinkamų priemonių, pvz., atlikti nėštumo tyrimą, siekiant neabejotinai įsitikinti, kad moteris nėra pastojusi. Gydymo metu pagal klinikinį poreikį reikėtų pakartotinai atlikti nėštumo testus (pvz., kurį laiką netaikius kontracepcijos). Vaisingo amžiaus pacientėms turi būti suteikta informacija apie nėštumo planavimą ir prevenciją.

Kontracepcijos patarimai vyrams

Nežinoma, ar metotreksatas kaupiasi spermoje. Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad metotreksatas yra genotoksiškas, todėl negalima visiškai atmesti genotoksinio poveikio spermos ląstelėms rizikos. Turimi riboti klinikiniai duomenys nerodo, kad tėvui vartojant metotreksatą nedidelėmis dozėmis (mažiau nei 30 mg [15 ml] per savaitę) padidėtų apsigimimų arba persileidimo rizika. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima įvertinti didesnėmis dozėmis tėvo vartojamo preparato keliamą apsigimimų arba persileidimo riziką.

Laikantis atsargumo, seksualiai aktyviems vyrams arba jų partnerėms rekomenduojama vyriškos lyties

paciento gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo metotreksatu naudotis patikimomis kontracepcijos priemonėmis. Gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo metotreksatu vyrai neturėtų būti spermos donorais.

Nėštumas

Metotreksato negalima vartoti nėštumo metu esant ne onkologinėms indikacijoms (žr. 4.3 skyrių). Jei gydymo metotreksatu laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius užbaigus gydymą pacientė tampa nėščia, turėtų būti suteikta medicininė konsultacija dėl su gydymu siejamos kenksmingo poveikio vaikui rizikos, o siekiant patvirtinti normalų vaisiaus vystymąsi reikėtų atlikti ultragarso tyrimus. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad metotreksatas turi toksinį poveikį reprodukcijai, ypač pirmąjį trimestrą (žr. 5.3 skyrių). Nustatyta, kad metotreksatas teratogeniškas žmonėms; gauta pranešimų apie metotreksato sukeltos vaisiaus žūties, persileidimų ir (arba) apsigimimų atvejus (pvz., susijusių su kaukole ir veidu, širdies ir kraujagyslių sistema, centrine nervų sistema ir galūnėmis).

Metotreksatas yra stiprus žmogaus teratogenas, jį vartojant nėštumo metu padidėja savaiminio persileidimo, augimo gimdoje apribojimo ir įgimtų apsigimimų rizika.

- 42,5 % mažomis metotreksato dozėmis (mažiau nei 30 mg [15 ml] per savaitę) gydytų moterų patyrė savaiminį persileidimą, lyginant su 22,5 % ta pačia liga sergančių ir kitokiais nei metotreksatas vaistais gydytų pacienčių.
- 6,6 % mažomis metotreksato dozėmis (mažiau nei 30 mg [15 ml] per savaitę) nėštumo metu gydytomis moterims gimė didelius įgimtus defektus turintys kūdikiai, lyginant su maždaug 4 % gyvus kūdikius pagimdžiusiomis ta pačia liga sergančiomis ir kitokiais nei metotreksatas vaistais gydytomis pacientėmis.

Nėra pakankamai duomenų apie nėščių pacienčių gydymą didesnėmis nei 30 mg [15 ml] per savaitę dozėmis, tačiau manoma, kad padidėtų savaiminio persileidimo ir įgimtų apsigimimų dažnis, ypač vartojant onkologiniams susirgimams gydyti skirtas dozes.

Gydymą metotreksatu nutraukus iki pastojant, nėštumai buvo sklandūs.

Esant onkologinėms indikacijoms, metotreksato neturi būti skiriama nėščiosioms, ypač pirmą nėštumo trimestrą. Kiekvienu atveju būtina įvertinti gydymo naudą atsižvelgiant į galimą pavojų vaisiui. Jeigu vaistas vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja vartodama metotreksato preparatą, pacientę reikia informuoti apie galima pavojų vaisiui.

Žindymas

Kadangi metotreksatas patenka į motinos pieną ir gali sukelti toksinį poveikį žindomam vaikui, žindymo laikotarpiu šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Jeigu žindymo laikotarpiu pacientei būtina vartoti šį vaistinį preparatą, prieš pradėdant gydymą žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Metotreksatas veikia spermatogenezę ir oogenezę ir gali mažinti vaisingumą. Nurodyta, kad metotreksato vartojimas žmonėms sukelia oligospermiją, menstruacinio ciklo sutrikimus ir amenorėją. Daugeliu atvejų nutraukus preparato vartojimą šis poveikis yra grįžtamas. Onkologinio susirgimo atveju pastoti planuojančioms moterims reikia patarti, esant galimybei, prieš pradėdant gydymą pasikonsultuoti su genetikos centro specialistais, o vyrams reikia patarti prieš pradėdant gydymą išsaugoti spermą ateičiai, nes didesnėmis dozėmis vartojamas metotreksatas gali būti genotoksiškas (žr. 4.4 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Metotreksatas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, kadangi vartojant šį vaistinį preparatą, gali pasireikšti centrinės nervų sistemos sutrikimai, pvz., nuovargis, svaigulys arba mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Apskritai manoma, kad šalutinio poveikio reiškinių dažnis ir sunkumas priklauso nuo vaistinio preparato dozės.

Taikant antinavikinį gydymą, mielosupresija ir mukozitas yra pagrindiniai metotreksato sukelti toksiniai reiškiniai, dėl kurių šio vaistinio preparato dozė ribojama. Šių reakcijų sunkumas priklauso nuo metotreksato dozės, vartojimo metodo ir trukmės. Mukozitas dažniausiai pasireiškia praėjus maždaug 3–7 dienoms po metotreksato pavartojimo, leukopenija ir trombocitopenija pasireiškia keliomis dienomis vėliau. Pacientams, kurių eliminacijos mechanizmai nesutrikę, pasireiškiantys mielosupresijos ir mukozito požymiai paprastai išnyksta per 14–28 dienas.

Prie sunkiausių metotreksato sukeltų nepageidaujamų reakcijų priskiriamas kaulų čiulpu slopinimas, toksinis poveikis plaučiams, hepatotoksiškumas, toksinis poveikis inkstams, neurotoksiškumas, tromboemboliniai reiškiniai, anafilaksinis šokas ir Stivenso–Džonsono sindromas.

Dažniausiai (labai dažnai) nustatomos metotreksato sukeltos nepageidaujamos reakcijos – virškinimo trakto sutrikimai (pvz., stomatitas, dispepsija, pilvo skausmas, pykinimas, apetito sumažėjimas) ir kepenų funkcijos rodiklių nukrypimai nuo normos (pvz., padidėjęs alaninaminotransferazės (ALAT) ir aspartataminotransferazės (ASAT) aktyvumas, padidėjęs bilirubino ir šarminės fosfatazės kiekis). Kitos dažnai pasireiškiančios (dažnos) nepageidaujamos reakcijos – leukopenija, anemija, trombocitopenija, galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas, pneumonija, intersticinis alveolitas / pneumonitas, dažnai susijęs su eozinofilija, burnos opos, viduriavimas, egzantema, eritema ir niežėjimas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas priklauso nuo metotreksato dozės ir vartojimo dažnio. Vis dėlto, kadangi sunkios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti vartojant net mažas metotreksato dozes, itin svarbu, kad gydantis gydytojas atidžiai stebėtų pacientų būklę (žr. 4.4 skyrių).

Dauguma nepageidaujamų reakcijų, jeigu jos nustatomos anksti, išnyksta. Pasireiškus tokioms nepageidaujamoms reakcijoms, reikia sumažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti gydymą ir taikyti atitinkamas priemones šioms reakcijoms nuslopinti (žr. 4.9 skyrių). Gydymą metotreksatu galima atnaujinti tik laikantis ypatingų atsargumo priemonių, išsamiai apsvarsčius gydymo šiuo vaistiniu preparatu poreikį ir kaip niekad akylai stebint, ar pacientui nepasireiškia galimas pakartotinis toksinis poveikis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Lentelėje nurodyti dažniai apibūdinti pagal MedDRA sistemą.

Labai dažni ($\geq 1/10$)

Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)

Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)

Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)

Labai reti ($< 1/10\ 000$)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		infekcijos	oportunistinės infekcijos (kartais mirtinos)	juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)	sepsis, citomegalo viruso sukeltos infekcijos	nokardiozė, histoplazmozė ir kriptokokozė, išplitusi paprastoji

						pūslelinė (<i>Herpes simplex</i>)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Limfoma ¹			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		leukopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija, agranulocitozė, hemopoezės, sutrikimai	megaloblastinė anemija	kaulų čiulpu slopinimas (sunki forma), aplazinė anemija, limfoproliferacinis sutrikimas ² , eozinofilija, neutropenija, limfadenopatija	hemoragija
Imuninės sistemos sutrikimai			alerginės reakcijos, anafilaksinis šokas, karščiavimas, šaltkrėtis		imunosupresija, alerginis vaskulitas (sunkus toksinio poveikio simptomas), hipogamaglobulinemija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			cukrinis diabetas			
Psichikos sutrikimai			depresija	nuotaikos svyravimai	nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai		galvos skausmas nuovargis mieguistumas.	konvulsijos, svaigimas (<i>vertigo</i>), sumišimas	hemiparezė parezė	smegenų edema, ūminis nesepsinis meningitas su meningizmu (paralyžius, vėmimas), letargija, praeinanti subtili kognityvinė disfunkcija, psichozės, afazija, skausmas, galūnių parestezija arba raumenų astenija skonio pojūčio pokyčiai (metalo skonis), dirglumas, dizartrija, neįprastai pojūčiai galvoje, ūžesys (<i>tinnitus</i>)	encefalopatija a leukoencefalopatija
Akių sutrikimai				sunkūs regėjimo sutrikimai	retinopatija, konjunktyvitas	-
Širdies sutrikimai				perikarditas, skystis perikardo ertmėje (<i>effusio</i>), perikardo tamponada		-
Kraujagyslių sutrikimai				tromboembolinės reakcijos (įskaitant arterijų ir galvos smegenų kraujagyslių		-

				trombozė, tromboflebitą, giliųjų kojų venų trombozė, tinklainės venos trombozė, plaučių emboliją), hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		intersticinis alveolitas / pneumonija (gali būti mirtina)	plaučių fibrozė	kvėpavimo raumenų paralyžius, į bronchinę astmą panašios reakcijos, pvz., kosulys, dispnėja ir patologiniai plaučių funkcijos rodiklių pokyčiai faringitas	<i>Pneumocystis jiroveci</i> sukelta pneumonija ir kitos plaučių infekcijos, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, skystis pleuros ertmėje (<i>effusio</i>)	plaučių alveolinė hemoragija ³
Virškinimo trakto sutrikimai	apetito praradimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, burnos ir ryklės gleivinės uždegimas ir išopėjimas, stomatitas, dispepsija	viduriavimas	virškinimo trakto išopėjimas ir kraujavimas	pankreatitas, enteritas, absorbcijos sutrikimas, melena, gingivitas	toksinio kolito sukeltas gaubtinės žarnos padidėjimas, hematemezė	-
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	padidėjęs su kepenimis susijusių fermentų (ALAT [GPT], ASAT [GOT], šarminės fosfatazės aktyvumas ir bilirubino kiekis)	-	kepenų steatozė, fibrozė ir cirozė, albumino kiekio serume sumažėjimas	ūminis hepatitas ir hepatotoksiškumas	ūminė kepenų degeneracija, kepenų nepakankamumas, lėtinio hepatito paūmėjimas	hepatitas ir kepenų nepakankamumas ⁴
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		eritema, egzantema, niežėjimas	sunkūs toksinio poveikio požymiai: vaskulitas, pūslelinės formos odos išbėrimas, Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (Lajelio sindromas), reumatinų mazgelių padidėjimas, plokštelinės psoriazės pažeistų odos plotų skausmingos	nagų pigmentacijos pokyčių pagausėjimas, onicholizė, aknė, petechijos, kraujosruvos, daugiaformė raudonė, paraudę odos plotai. Kartų taikant gydymą UV spinduliais, psoriazės pažeistų odos plotų būklė pasunkėja. Gali atsinaujinti spinduliuotės sukeltas dermatitas ir	ūminė paronichija, furunkuliozė, telangiektazija, hidradenitas	

			erozijos, jautrumas šviesai, padidėjusi odos pigmentacija, plaukų slinkimas, sulėtėjęs žaizdų gijimas, urtikarija	nudegimas nuo saulės.		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			osteoporozė, artralgija, mialgija	stresiniai kaulų lūžiai		Žandikaulio osteonekrozė (atsiradusi dėl limfoproliferacinių sutrikimų)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			nefropatija, šlapimo pūslės uždegimas ir išopėjimas (gali būti kartu su hematurija), dizurija	inkstų nepakankamumas, oligurija, anurija, azotemija	proteinurija	
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai			makšties gleivinės uždegimas ir išopėjimas	oligospermija, menstruacinio ciklo sutrikimas	Nevaisingumas, lytinio potraukio sumažėjimas, impotencija, makšties išskyros, ginekomastija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai					karščiavimas	

¹ Gali būti grįžtama, žr. 4.4 skyrių

² Limfoma / limfoproliferaciniai sutrikimai: pranešta apie pavienius limfomos ir kitų limfoproliferacinių sutrikimų atvejus, kurie nutraukus gydymą metotreksatu dažniausiai praeidavo.

³ Gauta pranešimų metotreksato vartojant pagal reumatologines ir susijusias indikacijas

⁴ Žiūrėti pastabas dėl kepenų biopsijos 4.4 skyriuje.

Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, rūšis ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo simptomai

Perdozavus geriamojo preparato, daugiausia pasireiškia su hemopoezės ir virškinimo sistemomis susiję simptomai.

Prie tokių simptomų priskiriama leukopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, neutropenija, mielosupresija, mukozitas, stomatitas, burnos išopėjimas, pykinimas, vėmimas, virškinimo trakto išopėjimas ir kraujavimas.

Gauta pranešimų apie perdozavimo atvejus (kai kurie iš jų buvo mirtini), kai pacientai per klaidą savaitinę geriamojo metotreksato dozę vartojo kasdien. Tokiais atvejais dažniausiai pranešama apie hematologines ir virškinimo trakto reakcijas.

Gaunama pranešimų apie mirties nuo sepsio, sepsinio šoko, inkstų nepakankamumo ir aplazinės anemijos atvejus.

Gydymas perdozavus

Kalcio folinatas yra specifinis priešnuodis, neutralizuojantis nepageidaujamą metotreksato toksiinį poveikį. Atsitiktinai perdozavus metotreksato, per valandą į veną arba į raumenis reikia sušvirkšti kalcio folinato dozę, tolygią arba didesnę už pacientui pakenkusią metotreksato dozę; gydymą priešnuodžiu reikia tęsti, kol metotreksato koncentracija serume bus mažesnė nei 10^{-7} mol/l.

Stipriai perdozavus vaistinio preparato, gali reikėti atkurti skysčių balansą paciento organizme ir šarminti šlapimą, siekiant išvengti metotreksato ir (arba) jo metabolitų precipitacijos inkstų kanalėliuose. Nustatyta, kad nei hemodializė, nei peritoninė dializė metotreksato eliminacijos nepagerina. Pranešama, kad metotreksatas veiksmingai šalinamas taikant skubią protarpinę hemodializę, naudojant didelio srauto dializatorių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai ir imunomodulatoriai, antimetabolitai, folio rūgšties analogai, ATC kodas – L01BA01.

Veikimo mechanizmas

Metotreksatas yra folio rūgšties antagonistas, kuris kaip antimetabolitas priskiriamas prie citotoksiškų veikliųjų medžiagų. Ši medžiaga konkurencingai slopina fermentą dihidrofolatreduktazę ir taip slopina DNR sintezę.

Kol kas nepavyko tiksliai išsiaiškinti, ar metotreksato veiksmingumą gydant psoriazė, psoriazinį artritą ir lėtinį poliartritą lemia priešuždegiminis ar imunosupresinis poveikis ir kiek prie to poveikio prisideda metotreksato sukeliamas neląstelinės adenosino koncentracijos padidėjimas uždegimo apimtose vietose.

Sparčiai augantys audiniai, pvz., piktybinės ląstelės, kaulų čiulpai, vaisiaus ląstelės, odos epitelis ir gleivinė, paprastai yra jautresni šiam metotreksato poveikiui. Paprastai piktybiniuose navikuose ląstelių proliferacija yra spartesnė nei normaliam audinyje, todėl metotreksatu galima ilgą laiką veikti piktybinį darinį, nesukeliant negrįžtamos žalos normaliam audiniui.

Sergant psoriaze, epitelio ląstelių proliferacija gerokai spartesnė nei nesergant šia liga. Šis ląstelių proliferacijos greičio skirtumas yra atspirties taškas, dėl kurio metotreksatas vartojamas itin sunkios, generalizuotos, gydymui atsparios psoriazės ir psoriazinio artrito atvejais.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus metotreksato, jis absorbuojamas iš virškinimo trakto. Mažomis dozėmis (7,5–80 mg/m² kūno paviršiaus ploto) vartojamo metotreksato vidutinis biologinis prieinamumas – maždaug 70 proc., tačiau, lyginant tiek skirtingus pacientus, tiek tą patį pacientą skirtingomis aplinkybėmis, galimi dideli skirtumai (25–100 proc.). Didžiausia koncentracija serume susidaro per 1–2 valandas.

Atlikus atsitiktinių imčių tyrimą su jaunatviniu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (nuo 2,8 iki 15,1 metų), nustatyta, kad nevalgius geriamojo metotreksato biologinis prieinamumas yra didesnis. Tiriant JIA sergančius vaikus, didėjant vaikų amžiui, pagal dozę normalizuotas plotas po metotreksato koncentracijos plazmoje ir laiko kreivę (AUC) didėjo ir buvo mažesnis nei nustatytas suaugusiųjų grupėje. Pagal dozę normalizuotas metabolito 7-hidroksimetotreksato AUC nepriklausė nuo amžiaus.

Pasiskirstymas

Maždaug 50 proc. Metotreksato jungiasi prie serumo baltymų. Pasiskirstęs po organizmą, metotreksatas daugiausia kaupiasi kepenyse, inkstuose ir blužnyje poligliutamato forma, kuri tokia gali išlikti kelias savaites ar mėnesius.

Vidutinė galutinė pusėjimo trukmė (angl. *Half-life*) – 6–7 valandos ir kiekvienu atveju ji gali gerokai skirtis (svyruoti nuo 3 iki 17 valandų). Esant trečiai pasiskirstymo sričiai (skysčiui pleuros ertmėje, ascitui), metotreksato pusėjimo trukmė gali pailgėti iki keturių kartų.

Biotransformacija

Maždaug 10 proc. Suvartojamos metotreksato dozės metabolizuojama kepenyse. Pagrindinis metabolitas yra 7-hidroksimetotreksatas.

Eliminacija

Metotreksatas daugiausia pašalinamas nepakitęs, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai proksimaliniame inkstų kanalėlyje.

Maždaug 5–20 proc. Metotreksato ir 1–5 proc. 7-hidroksimetotreksato pašalinama su tulžimi. Vyksta aktyvi enterohepatinė cirkuliacija.

Metotreksato eliminacija iš pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizmo ženkliai lėtesnė. Lig šiol sulėtėjusios eliminacijos dėl sutrikusios kepenų funkcijos atvejų nenustatyta.

Metotreksatas prasiskverbia per žiurkių ir beždžionių placentos barjerą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ilgalaikio vartojimo sukeliamas toksiškumas

Atliekant metotreksato toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, toksinis poveikis pasireiškė virškinimo trakto pažeidimų, mielosupresijos ir hepatotoksiškumo forma.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Atlikus ilgalaikius tyrimus su žiurkėmis, pelėmis ir žiurkėnais, tumorogeninį metotreksato poveikį patvirtinančių duomenų nenustatyta. Metotreksatas *in vitro* ir *in vivo* sukelia genų ir chromosomų mutacijas. Įtariama, kad šis vaistas mutageniškas žmonėms.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Metotreksato teratogeninis poveikis nustatytas tiriant keturių rūšių gyvūnus (žiurkes, peles, triušius, kates). Atlikus tyrimus su bengališkosiomis makakomis (*Macaca mulatta*), į žmonėms nustatytus apsigimimus panašių apsigimimų nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Makrogolis 400

Glicerolis

Apelsinų aromatinė medžiaga

Sukralozė,

Etilo parahidroksibenzoatas (E214),

Metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E219)

Citrinų rūgštis monohidratas

Trinatrio citratas

Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas

20 mėn.

Po pirmojo atidarymo

3 mėn.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų (žr. 6.6 skyrių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

75 ml III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukas, su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir polietileno įdėklu, kuriame yra 60 ml geriamojo tirpalo.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, mažo tankio polietileno buteliuko adapteris ir 10 ml balto polipropileno dozavimo švirkštas (stambiais brūkšniais sugraduotas kas 1 ml, smulkesniais – kas 0,25 ml).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Saugus ruošimas

Visi metotreksatą ruošiantys asmenys turėtų nusiplauti rankas prieš vartojant vaistinį preparatą ir jo pavartojus. Siekiant sumažinti sąlyčio su vaistiniu preparatu riziką, ruošiant metotreksatą, tėvams ir pacientus slaugantiems asmenims reikia dėvėti vienkartinės pirštines.

Būtina imtis visų priemonių, kad vaistinio preparato nepatektų ant odos ar gleivinės. Metotreksatui patekus ant odos ar gleivinės, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Išlietą vaistinį preparatą būtina nedelsiant išvalyti.

Nėščiosioms, pastoti planuojančioms arba žindančioms moterims ruošti metotreksato negalima.

Tėvus, pacientus ir juos slaugančius asmenis reikia informuoti, kad metotreksatą reikia laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje pakabinamoje spintelėje.

Atsitiktinai nurijęs šio vaistinio preparato, vaikas gali mirti.

Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas ir pavojus netyčia išlieti vaistinį preparatą būtų kuo mažesnis.

Ruošiant citostatikus, reikia laikytis įprastų atsargumo priemonių.

Pakuotėje esančio švirkšto naudojimo instrukcija

1. Prieš ruošdami vaistinį preparatą, užsidėkite vienkartinės pirštines.
2. Suplakite buteliuką.
3. Nuimkite buteliuko dangtelį ir stipriai paspauskite adapterį, kad jis įsistatytų į buteliuko kaklelį.
4. Įstatykite dozavimo švirkšto smaigalį į adapteryje esančią skylutę.
5. Apverskite buteliuką.
6. IŠ LĖTO traukite švirkšto stūmoklį, iš buteliuko į švirkštą pritraukdami tiek vaistinio preparato, kad **PLAČIAUSIA** balto švirkšto stūmoklio dalis būtų ties juoda reikiama dozę žyminčia švirkšto žyme. **NEMATUOKITE pagal siaurą stūmoklio galą.** Jeigu švirkšte yra oro

- burbuliukų, kartokite procedūrą, kol burbuliukų nebeliks.
7. Atverskite buteliuką ir atsargiai išimkite švirkštą iš adapterio, laikydami švirkštą už cilindro, o ne už stūmoklio.
 8. Įsitinkite, kad į švirkštą pritraukta tinkama vaistinio preparato dozė.
 9. Prieš duodami vaistinio preparato, pasirūpinkite, kad pacientas sėdėtų arba stovėtų.
 10. Atsargiai įdėkite švirkšto viršūnę pacientui į burną ir nukreipkite jį į žando vidų.
 11. Iš lėto ir švelniai stumkite stūmoklį, kad vaistinis preparatas palengva sutekėtų į žando vidų. Pernelyg stipriai NESPAUSKITE stūmoklio ir nešvirkškite vaistinio preparato į galinę burnos dalį ar gerklę, nes pacientas gali pradėti springti. Stūmoklį reikia atsargiai stumti atgal, kad jis spragtelėdamas atsirastų savo pirminėje pozicijoje.
 12. Ištraukite švirkštą iš paciento burnos.
 13. Paprašykite, kad pacientas nurytų vaistinį preparatą, tada užsigertų trupučiu vandens, kad burnoje neliktų vaistinio preparato.
 14. Vėl užsukite buteliuką, jame palikdami įstatytą adapterį. Įsitinkite, kad dangtelis sandariai užsuktas.
 15. Panaudoję švirkštą, nedelsdami išplaukite jį švarių šiltu vandeniu su muilu ir gerai išskalaukite. Švirkštą panardinus į vandenį, stūmoklį reikia kelis kartus ištraukti ir sustumti, kol iš švirkšto vidaus, įskaitant švirkšto viršūnę, bus pašalinti visi vaistinio preparato pėdsakai. Stūmoklį ir cilindrą reikia atskirti ir abu kruopščiai išplauti šiltu vandeniu su muilu. Juos reikia kruopščiai išskalauti ŠALTU vandeniu, o likusį vandenį – nukratyti, prieš nušluostant švarių popieriniu rankšluosčiu. Stūmoklį ir cilindrą reikia laikyti švarioje sausoje talpykloje kartu su vaistiniu preparatu ir vėl sumontuoti prieš naudojant kitą kartą. Prieš naudojant švirkštą kitai dozei sugirdyti, visos švirkšto dalys turi būti visiškai sausas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksiškiems vaistiniams preparatams taikomų vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1172/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. kovo 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje (<http://www.ema.europa.eu>).

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Jylamvo kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios medžiagos turinio ir formos, įskaitant informavimo priemones, platinimo kanalus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Jylamvo, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie turėtų išrašyti ar skirti Jylamvo savo pacientams, gautų šį mokomosios medžiagos rinkinį:

- preparato charakteristikų santrauką;
- paciento lapelį;
- sveikatos priežiūros specialistams skirtą vadovą.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- pastabos dėl pranešimo apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą svarbos;
- informacija apie vaistą išrašančio gydytojo atsakomybę nustatyti, kurie pacientai gali namuose arba savarankiškai vartoti Jylamvo. Kaskart išrašydami receptą, sveikatos priežiūros specialistai

- turi informuoti pacientą ir (arba) jį slaugantį asmenį apie tai, kaip atmatuoti išrašytą vaisto dozę;
- išsamus aprašymas, susijęs su tirpalo stiprumu ir atitinkamos vaisto dozės kiekiu, kuris padėtų nustatyti tinkamą geriamojo tirpalo dozę;
 - informacija apie gydymą Jylamvo, jo vartojimą ir dozavimą. Gydytojai visada turi išrašyti vaisto dozę miligramais ir nurodyti atitinkamą kiekį mililitrais, atsižvelgdami į tikslų paciento amžių;
 - informacija apie galimą mirtiną vaisto perdozavimą dėl gydymo klaidų;
 - informacija apie gydymo klaidų priežastis, sunkumą ir pasekmes;
 - raginimas priminti pacientams neužsimiršti ir vaistą vartoti kartą per savaitę, o ne kasdien, pvz., sergant nepiktybinėmis ligomis;
 - rekomendacija stebėti pacientus dėl perdozavimo požymių ir simptomų (jie daugiausia susiję su hemopoezine ir virškinimo sistemomis);
 - informacija apie gydymą perdozavus vaisto (įskaitant kalcio folianto vartojimą ir dozės praleidimą).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jylamvo 2 mg/ml geriamasis tirpalas
metotreksatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre tirpalo yra 2 mg metotreksato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra E214 ir E219.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

60 ml buteliukas
Buteliuko adapteris
10 ml dozavimo švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartoti kaip paskirta gydytojo, naudojant pridedamą dozavimo švirkštą.
Prieš vartojant suplakiti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Sergant artritu ir psoriaze, šis vaistas vartojamas kartą per savaitę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: ruošti atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmąkart atidarius – Išmesti praėjus 3 mėnesiams po pirmojo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1172/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jylamvo 2 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jylamvo 2 mg/ml geriamasis tirpalas
metotreksatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre tirpalo yra 2 mg metotreksato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E214 ir E219.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas.

60 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Vartoti kaip paskirta gydytojo, naudojant pridedamą dozavimo švirkštą.
Prieš vartojant suplakti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Sergant artritu ir psoriaze, šis vaistas vartojamas kartą per savaitę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Išmesti praėjus 3 mėnesiams. Po pirmojo atdarymo.
Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Therakind (Europe) Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1172/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Jylamvo 2 mg/ml geriamasis tirpalas metotreksatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jylamvo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jylamvo
3. Kaip vartoti Jylamvo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jylamvo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jylamvo ir kam jis vartojamas

Jylamvo – tai vaistas, kuris:

- slopina tam tikrų greitai besidauginančių ląstelių augimą žmogaus organizme (vaistas nuo vėžio);
- slopina nepageidaujamas organizmo apsaugos mechanizmų reakcijas (imunosupresantas);
- turi priešūždegiminį poveikį.

Jylamvo vartojamas sergant

- šiomis reumatinėmis ir odos ligomis:
 - suaugusiųjų aktyviu reumatoidiniu artritu (RA);
 - paauglių, 3 metų ir vyresnių vaikų poliartritinių formų (kai pažeidžiami penki ar daugiau sąnarių) aktyviu, sunkios formos jaunatviniu idiopatininiu artritu (JIA), kai organizmo atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas;
 - suaugusių pacientų sunkia, gydymui atsparia, negalia sukeliančia psoriaze, kurios gydymas kitų formų priemonėmis, pvz., fototerapija, psoraleno ir ultravioletinių A spindulių (PUVA) terapija ir retinoidais, nepakankamai veiksmingas, taip pat sergant sunkia psoriaze, kuri pažeidžia sąnarius (psoriazinis artritas);
- suaugusiųjų, paauglių ir 3 metų bei vyresnių vaikų ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL).

Jeigu Jūsų savijauta nepagerėjo arba net pablogėjo, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jylamvo

Jylamvo vartoti negalima:

- jeigu yra alergija metotreksatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (arba gydytojas priskiria šį sutrikimą prie sunkių);
- esant sutrikusiai kepenų funkcijai;
- jeigu diagnozuoti kraujo sutrikimai, pvz., kaulų čiulpų hipoplazija, leukopenija,

- trombocitopenija arba reikšminga anemija;
- gausiai vartojant alkoholį;
- susilpnėjus imuninei sistemai;
- sergant sunkia infekcija, pvz., tuberkulioze arba ŽIV;
- diagnozavus skrandžio arba žarnyno opas;
- esant burnos gleivinės uždegimui arba burnos opoms;
- nėštumo arba žindymo laikotarpiu (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“);
- jeigu neseniai skiepytasi arba netrukus numatoma skiepytis gyvąja vakcina.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbus įspėjimas dėl Jylamvo (metotreksato) dozės:

Viename šio geriamojo tirpalo mililitre yra 2 mg metotreksato ir dozavimo švirkštas sužymėtas mililitrais, o ne miligramais.

Gydant reumatines arba odos ligas (RA, JIA ir psoriazę arba psoriazinį artritą), Jylamvo reikia vartoti **tik kartą per savaitę.**

Per didelės Jylamvo (metotreksato) dozės pavartojimas gali baigtis mirtimi.

Labai atidžiai perskaitykite šio lapelio 3 skyrių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Jylamvo:

- jeigu sergate insulinu gydomu cukriniu diabetu;
- jeigu sergate neaktyviomis, lėtinėmis infekcinėmis ligomis (pvz., tuberkulioze, hepatitu B arba C, juostine pūsleline (*herpes zoster*), nes jos gali paūmėti;
- jeigu kada nors sirgote kepenų arba inkstų liga;
- jeigu turite plaučių funkcijos sutrikimų;
- jeigu turite didelį atsvorį;
- jeigu patologiškai kaupiasi skystis Jūsų pilvo ertmėje (ascitas) arba apie plaučius (skystis pleuros ertmėje);
- jeigu netekote daug skysčių (dehidratacija) arba yra sutrikimų, kurie sukelia dehidrataciją (vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, burnos gleivinės uždegimas).

Jeigu įdege saulėje arba po spindulinės terapijos turėjote odos problemų (spinduliuotės sukeltas dermatitas), vartojant metotreksatą, šios reakcijos gali pasikartoti (uždegiminės reakcijos anksčiau pažeistoje vietoje).

Mažas metotreksato dozes vartojantiems pacientams gali padidėti limfmazgiai (išsivystyti limfoma); tokiu atveju gydymą būtina nutraukti.

Viduriavimas gali būti Jylamvo šalutinis poveikis, dėl kurio gydymą reikia laikinai nutraukti. Jeigu viduriuojate, pasitarkite su gydytoju.

Metotreksato vartojant pacientams, kuriems diagnozuota pagrindinė reumatologinė liga gauta pranešimų apie ūminį kraujavimą iš plaučių. Jeigu jūs pradėjote spjaudyti arba atsikosėti krauju, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Gauta pranešimų apie vėžiu sergantiems pacientams, kurie vartojo metotreksatą, nustatytus tam tikrus galvos smegenų sutrikimus (encefalopatiją / leukoencefalopatiją). Tokių šalutinių reiškinių galimybės negalima atmesti, kai metotreksatu gydomos kitos ligos.

Vartojant metotreksatą, UV spinduliai gali pasunkinti psoriazės pažeistų odos plotų būklę.

Metotreksatas sukelia laikiną neigiamą poveikį spermatozoidų ir kiaušialąsčių gamybai. Metotreksatas gali sukelti persileidimą ir sunkius apsigimimus. Vartodami metotreksatą ir bent 6 mėnesius po

gydymo metotreksatu pabaigos Jūs ar Jūsų partnerė turėtumėte stengtis nepastoti. Taip pat skaitykite skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“.

Rekomenduojami kontroliniai tyrimai ir atsargumo priemonės

Sunkus šalutinis poveikis gali pasireikšti net jei metotreksatą vartojate mažomis dozėmis. Jūsų gydytojas privalo atlikti tyrimus ir laboratorinius tyrimus, kad kuo anksčiau nustatytų tokius reiškinius.

Prieš pradėdant gydymą

Prieš pradėdant gydymą, gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti, ar nesutrikusi Jūsų inkstų ir kepenų funkcija. Jums tikriausiai taip pat bus atliktas krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas. Prieš pradėdant gydymą ir jį užbaigus, taip pat gali būti atlikti kiti tyrimai. Nepraleiskite gydytojo konsultacijų kraujo tyrimams atlikti.

Kurio nors tyrimo rezultatams nukrypus nuo normos, gydymas nebus atnaujintas, kol visi rodikliai nesusinormalizuos.

Vaikai, paaugliai ir senyvi pacientai

Metotreksatu gydomus vaikus, paauglius ir senyvus pacientus gydytojai turi stebėti itin įdėmiai, kad galėtų kuo greičiau nustatyti svarbius šalutinio poveikio reiškinius.

Šis vaistas nerekomenduojamas jaunesniems kaip 3 metų vaikams, nes šioje amžiaus grupėje sukaupia nepakankamai gydymo šiuo vaistu patirties.

Kiti vaistai ir Jylamvo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus ir augalinius arba natūralius vaistinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Nepamirškite savo gydytojui pasakyti apie gydymą Jylamvo, jeigu gydymo laikotarpiu jums būtų išrašytas kitas vaistas.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu vartojate šių vaistų:

- kitų vaistų nuo reumatoidinio artrito arba psoriazės, pvz., leflunomidą, azatiopriną (jie taip pat vartojami siekiant išvengti persodinto organo atmetimo), sulfasalaziną (jis taip pat vartojamas sergant opinio kolitu);
- ciklosporiną (vaistą imuninei sistemai slopinti);
- nesteroidinius vaistus nuo uždegimo arba salicilatus (vaistus nuo skausmo ir (arba) uždegimo, pvz., acetilsalicilo rūgštį, diklofenaką ir ibuprofeną arba pirazolą);
- gyvąsias vakcinas;
- šlapimą varančių vaistų (diuretikų), kurie slopina skysčių kaupimąsi;
- vaistų cukraus kiekiui kraujyje mažinti, pvz., metforminą;
- retinoidų (jais gydoma psoriazė ir kitos odos ligos);
- vaistų nuo epilepsijos (siekiant išvengti traukulių);
- barbitūratų (migdomųjų vaistų);
- raminamųjų vaistų;
- geriamųjų kontraceptikų;
- probenecidą (nuo podagros);
- antibiotikų;
- pirimetaminą (vartojamą gydant maliariją ir siekiant jos išvengti);
- vitaminų preparatus, kurių sudėtyje yra folio rūgšties;
- protonų siurblio inhibitorių (jų vartojama gydant rėmenį, opaligę ir kai kuriuos kitus skrandžio negalavimus);
- teofiliną (nuo kvėpavimo sutrikimų);
- merkaptopuriną (gydant tam tikrų tipų leukemiją);
- vaistų nuo vėžio (pvz., doksorubiciną ir prokarbaziną, taikant gydymą didelėmis metotreksato dozėmis).

Jylamvo vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Šį vaistą galima vartoti su maistu arba nevalgius. Išgėrus paskirtą vaisto dozę, vaistą reikia užsigerti trupučiu vandens, kad nurytumėte visą vaisto dozę ir burnoje neliktų metotreksato. Vartojant Jylamvo, negalima vartoti alkoholio ir reikia vengti gerti daug kavos, gėrimų su kofeinu ir juodosios arbatos. Vartojant Jylamvo, būtina gerti daug skysčių, nes dėl dehidratacijos (kai organizme sumažėja vandens kiekis) gali sustiprėti metotreksato šalutinis poveikis.

Nėštumas

Nevartokite Jylamvo nėštumo metu, nebent gydytojas išrašė šį vaistą onkologinei ligai gydyti. Metotreksatas gali sukelti apsigimimų, pakenkti dar negimusiam vaikui arba sukelti persileidimus. Jis yra siejamas su kaukolės, veido, širdies ir kraujagyslių, smegenų ir galūnių anomalijomis. Todėl labai svarbu, kad metotreksato nevartotų nėščiosios arba pastoti planuojančios moterys, nebent vaistas paskirtas onkologinei ligai gydyti.

Kai vaistas skiriamas ne onkologinei ligai gydyti, prieš pradėdant taikyti gydymą vaisingo amžiaus moterims, turi būti atmesta nėštumo galimybė, pvz., atliekant nėštumo tyrimą.

Nevartokite Jylamvo, jeigu stengiatės pastoti. Gydymo metotreksatu laikotarpiu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos negalima pastoti. Todėl visą šį laikotarpį Jūs būtinai turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (taip pat žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jeigu gydymo laikotarpiu pastotumėte arba manote, kad galite būti nėščia, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją. Jei gydymo metu pastotumėte, jums turėtų būti suteikta konsultacija dėl gydymo metu vaikui keliamo žalingo poveikio rizikos.

Jeigu planuojate pastoti, turėtumėte pasitarti su gydytoju; jis gali nusiųsti Jus konsultacijai pas specialistą iki planuojamo gydymo pradžios.

Žindymas

Gydymo laikotarpiu negalima žindyti, nes metotreksatas patenka į motinos pieną. Jeigu gydytojas nusprendė, kad itin svarbu tęsti gydymą metotreksatu, turite nutraukti žindymą.

Vyrų vaisingumas

Remiantis turimais duomenimis nemanoma, kad tėvo vartojamas metotreksatas mažesnėmis nei 30 mg (15 ml) per savaitę dozėmis padidintų apsigimimų arba persileidimo riziką. Tačiau tokia rizika negali būti visiškai atmesta, o duomenų apie didesnių metotreksato dozių vartojimą nėra. Metotreksatas gali turėti genotoksinį poveikį. Tai reiškia, kad šis vaistas gali sukelti genetines mutacijas. Metotreksatas gali pakenkti spermatozoidų gamybai, o tai siejama su apsigimimų galimybe.

Gydymo metotreksatu laikotarpiu ir bent 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos turėtumėte vengti pradėti vaikus (apvaisinti partnerės) ir būti spermos donoru. Kadangi gydymas didesnėmis metotreksato dozėmis, paprastai skiriamomis gydant vėžį, gali sukelti nevaisingumą ir genų mutacijas, didesnėmis nei 30 mg (15 ml) per savaitę dozėmis gydomiems pacientams rekomenduojama apsvarstyti galimybę prieš pradėdant gydymą išsaugoti spermą ateičiai (taip pat žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas



Dėmesio! Šis vaistas gali turėti įtakos Jūsų reakcijai ir gebėjimui vairuoti.

Vartojant Jylamvo, gali pasireikšti šalutiniai centrinės nervų sistemos reiškiniai, pvz., nuovargis arba svaigulys. Kai kuriais atvejais šis vaistas gali pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiatės pavargę arba svaigsta galva, negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų.

Jylamvo sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato ir metilo parahidroksibenzoato natrio druskos Etilo parahidroksibenzoatas (E214) ir metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E219) gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

3. Kaip vartoti Jylamvo

Jylamvo gali išrašyti tik tie gydytojai, kurie susipažinę su šio vaisto savybėmis ir žino, kaip jis veikia.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Neteisingai vartojant Jylamvo, vaistas gali sukelti sunkų šalutinį poveikį ir net mirtį.

Gydymo trukmę nustato gydantis gydytojas. Sergant reumatoidiniu artritu, sunkios formos jaunatviniu idiopatininiu artritu, sunkia psoriaze ir sunkiu psoriaziniu artritu, taikomas ilgalaikis gydymas Jylamvo.

Rekomenduojama dozė

Jūsų gydytojas nuspręs, kokią Jylamvo dozę jums reikia vartoti, atsižvelgdamas į tai, kokia liga juo gydoma, kokio sunkumo ta liga yra ir kokia Jūsų bendra sveikatos būklė. Vartokite tiksliai tokią vaisto dozę, kurią jums nurodė vartoti gydytojas, ir griežtai laikykitės gydytojo nurodymų dėl laiko, kada turėtumėte vartoti vaistą.

Vaisto dozė sergant sąnarių ir odos ligomis (RA, JIA ir psoriaze ar psoriaziniu artritu)

Vartokite Jylamvo **tik kartą per savaitę**. Kartu su gydytoju nuspręskite dėl tinkamiausios savaitės dienos vaistui vartoti.

Dozavimas reumatoidiniu artritu sergantiems suaugusiesiems
Įprastinė pradinė dozė yra 7,5 mg (3,75 ml), kartą per savaitę.

Dozavimas sergant psoriaze ir psoriaziniu artritu:
Įprastinė pradinė dozė yra 7,5 mg (3,75 ml), kartą per savaitę.

Gydytojas gali padidinti vaisto dozę, jei vartojama dozė neveiksminga, bet pacientas gerai toleruoja vaistą.

Gydytojas gali pakoreguoti vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir šalutinį poveikį.

Vaisto dozė sergant ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL)

Gydytojas pasakys Jums, kokią vaisto dozę turėtumėte vartoti nuo ligos, kuria sergate, ir kada Jūs turėtumėte išgerti tą vaistą. Vartokite būtent tokią vaisto dozę, kurią jums nurodyta vartoti.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas apskaičiuos reikiamą dozę pagal vaiko kūno paviršiaus plotą (m^2), ir dozė bus nurodyta mg/m^2 .

Senyvi pacientai

Dėl sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos ir sumažėjusių folato rezervų senyviems pacientams reikia skirti palyginti mažas vaisto dozes.

Kaip vartoti vaistą

Jūsų turimoje Jylamvo pakuotėje yra dangteliu uždarytas buteliukas su vaistu, buteliuko adapteris ir baltas dozavimo švirkštas. Vartodami vaistą, visada naudokite pridedamą švirkštą.

Jeigu esate tėvai arba pacientą slaugantys asmenys, kurie sugirdo vaistą pacientui, prieš duodami vaisto ir jį sugirdžius, nusiplaukite rankas. Nedelsdami išvalykite išlietą vaistą. Kad apsisaugotumėte ruošdami Jylamvo, mūvėkite vienkartinės pirštines.

Nėščiosioms, pastoti planuojančioms arba žindančioms moterims ruošti metotreksato negalima.

Jylamvo patekus ant odos, akies arba į nosį, tą vietą reikia nuplauti (praplauti) vandeniu ir muilu.

Jylamvo skirtas vartoti per burną ir yra paruoštas vartoti.

Įsidėmėkite, kad viename šio geriamojo tirpalo mililitre yra 2 mg metotreksato ir dozavimo švirkštas sužymėtas mililitrais, o ne miligramais.

Metotreksatą galima vartoti su maistu arba nevalgius. Išgėrus paskirtą vaisto dozę, vaistą reikia užsigerti trupučiu vandens, kad nurytumėte visą vaistą dozę ir burnoje neliktų metotreksato.

Vartojant vaistą, reikia laikytis toliau išdėstytų nurodymų.

1. Prieš ruošdami vaistą, užsimaukite vienkartinę pirštines.
2. Suplakite buteliuką.
3. Nuimkite buteliuko dangtelį ir stipriai paspauskite adapterį, kad jis įsistatytų į buteliuko kaklelį.
4. Įstatykite dozavimo švirkšto smaigalį į adapteryje esančią skylutę.
5. Apverskite buteliuką.
6. IŠ LĖTO traukite švirkšto stūmoklį, iš buteliuko į švirkštą pritraukdami tiek vaisto, kad PLAČIAUSIA balto švirkšto stūmoklio dalis būtų ties juoda reikiama dozę žyminčia švirkšto žyme. NEMATUOKITE pagal siaurą stūmoklio galą. Jeigu švirkšte yra oro burbuliukų, kartokite procedūrą, kol burbuliukų nebeliks.
7. Atverskite buteliuką ir atsargiai išimkite švirkštą iš adapterio, laikydami švirkštą už cilindro, o ne už stūmoklio.
8. Įsitikinkite, kad į švirkštą pritraukta tinkama vaisto dozė.
9. Prieš duodami vaisto, pasirūpinkite, kad pacientas sėdėtų arba stovėtų.
10. Atsargiai įdėkite švirkšto galą pacientui į burną ir nukreipkite jį į žando vidų.
11. Iš lėto ir švelniai stumkite stūmoklį, kad vaistas palengva sutektų į žando vidų. Pernelyg stipriai NESPAUSKITE stūmoklio ir nešvirkškite vaisto į galinę burnos dalį ar gerklę, nes pacientas gali pradėti springti. Stūmoklį reikia atsargiai stumti atgal, kad jis spragtelėdamas atsirastų savo pirminėje pozicijoje.
12. Ištraukite švirkštą iš paciento burnos.
13. Paprašykite, kad pacientas nurytų vaistą, tada užsigertų trupučiu vandens, kad burnoje neliktų vaisto.
14. Vėl užsukite buteliuką, jame palikdami įstatytą adapterį. Įsitikinkite, kad dangtelis sandariai užsuktas.
15. Panaudoję švirkštą, nedelsdami išplaukite jį švarių šiltu vandeniu su muilu ir gerai išskalaukite. Švirkštą panardinus į vandenį, stūmoklį reikia kelis kartus ištraukti ir sustumti, kol iš švirkšto vidaus, įskaitant švirkšto galą, bus pašalinti visi vaisto pėdsakai. Stūmoklį ir cilindrą reikia atskirti ir abu kruopščiai išplauti šiltu vandeniu su muilu. Juos reikia kruopščiai išskalauti ŠALTU vandeniu, o likusį vandenį – nukratyti, prieš nušluostant švarių popieriniu rankšluosčiu. Stūmoklį ir cilindrą reikia laikyti švarioje sausoje talpykloje kartu su vaistu ir vėl sumontuoti prieš naudojant kitą kartą. Prieš naudojant švirkštą kitai dozei sugirdyti, visos švirkšto dalys turi būti visiškai sausos.

Kaskart vartojant vaistą, laikykitės pirmiau pateiktos instrukcijos, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas.

Ką daryti pavartojus per didelę Jylamvo dozę?

Laikykitės gydytojo rekomendacijų dėl vaisto dozės. Niekada savarankiškai nekeiskite vaisto dozės.

Įtarę, kad Jūs suvartojote (arba kas nors kitas suvartoję) per didelę Jylamvo dozę, nedelsdami praneškite gydytojui arba kreipkitės į artimiausią ligininės greitosios pagalbos skyrių. Gydytojas nuspręs, kokią gydymą skirti.

Metotreksato perdozavimas gali sukelti sunkių reakcijų. Perdozavus šio vaisto, gali pasireikšti šie simptomai: kraujavimas, neįprastas silpnumo pojūtis, opos burnoje, pykinimas, vėmimas, juodos išmatos arba kraujas išmatose, kosėjimas arba vėmimas krauju (matoma į maltą kavą panaši medžiaga)

ir sumažėjęs šlapimo kiekis. Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vykdami pas savo gydytoją arba į ligoninę, pasiimkite vaisto pakuotę su savimi. Perdozavus vartojamas priešnuodis kalcio folinatas.

Pamiršus pavartoti Jylamvo

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę; toliau vartokite išrašytą vaisto dozę. Pasitarkite su gydytoju.

Nustojus vartoti Jylamvo

Nepertraukite ir nenutraukite gydymo Jylamvo prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Jeigu įtariate, kad Jums pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu staiga pradėtumėte švokšti, jums pasidarytų sunku kvėpuoti, patintų akių vokai, veidas arba lūpos, išbertų arba pradėtų niezėti (ypač visą kūną).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių:

- kvėpavimo problemos (įskaitant prastą bendrą savijautą, sausą dirginantį kosulį, dusulį, kvėpavimo sunkumus, krūtinės skausmą arba karščiavimą);
- spjaudymas arba kosėjimas krauju*;
- stipriai besilupanti arba pūslėmis padengta oda;
- neįprastas kraujavimas (įskaitant vėmimą krauju), kraujosruvos arba kraujavimas iš nosies;
- pykinimas, vėmimas, nemalonūs pojūčiai pilve arba stiprus viduriavimas;
- burnos opos;
- juodos arba deguto spalvos išmatos;
- kraujas šlapime arba išmatose;
- smulkios raudonos dėmės ant odos;
- karščiavimas, skaudama gerklė, į gripą panašūs simptomai;
- pageltusi oda (gelta) arba patamsėjęs šlapimas;
- skausmas šlapinantis arba šlapinimosi sunkumai;
- troškulys ir (arba) dažnas šlapinimasis;
- traukuliai (konvulsijos);
- sąmonės praradimas;
- miglotas arba pablogėjęs regėjimas;
- stiprus nuovargis.

*Gauta pranešimų metotreksato vartojant pacientams, kuriems yra pagrindinė reumatologinė liga.

Taip pat pranešta apie toliau nurodytus šalutinio poveikio reiškinius.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- apetito praradimas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas, burnos gleivinės ir gerklės uždegimas ir išopėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- infekcijos;
- sutrikusi kraujo kūnelių gamyba ir sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių ir (arba)

- plokštelių (trombocitų) skaičius (leukopenija, anemija, trombocitopenija);
- galvos skausmas, nuovargis, galvos svaigimas;
- plaučių uždegimas (pneumonija) su sausu kosuliu, dusuliu, karščiavimu;
- viduriavimas;
- odos išbėrimas, paraudimas ir niežėjimas.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):

- limfoma (kaklo, kirkšnies arba pažasties srityje apčiuopiami gumbeliai ir susijęs nugaros skausmas, svorio sumažėjimas arba naktinis prakaitavimas);
- sunkios alerginės reakcijos;
- cukrinis diabetas;
- depresija;
- svaigulys, sumišimas, traukuliai;
- plaučių pažeidimas;
- virškinimo trakto išopėjimas ir kraujavimas;
- kepenų ligos, sumažėjęs baltymų kiekis kraujyje;
- dilgėlinė, odos reakcija į stiprią šviesą, parudavusi oda, plaukų slinkimas, padidėjęs reumatinių mazgelių skaičius, juostinė pūslelinė, skausminga psoriazė, sulėtėjęs žaizdų gijimas;
- sąnarių arba raumenų skausmas, osteoporozė (susilpnėję kaulai);
- inkstų liga, šlapimo pūslės uždegimas arba išopėjimas (taip pat gali būti kraujo šlapime), skausmingas šlapinimasis;
- makšties uždegimas ir išopėjimas.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- kraujo sutrikimas, dėl kurio kraujyje gaminami labai dideli raudonieji kraujo kūneliai (megaloblastinė anemija);
- nuotaikos svyravimai;
- silpnumas, dėl kurio sunku judėti (gali pasireikšti ir tik kairėje arba tik dešinėje kūno pusėje);
- sunkūs regėjimo sutrikimai;
- širdiplėvės uždegimas, skysčio kaupimasis širdiplėvėje;
- sumažėjęs kraujospūdis, kraujo krešuliai (trombai);
- tonzilitas, sustojęs kvėpavimas, astma;
- kasos uždegimas, virškinimo trakto uždegimas, kraujas išmatose, dantenų uždegimas, virškinimo sutrikimas;
- ūminis hepatitas (kepenų uždegimas);
- pakitusi nagų spalva, aknė (spuogai), raudonos arba violetinės dėmelės dėl kraujuojančių kraujagyslių;
- psoriazės pasunkėjimas taikant UV spindulių terapiją;
- nudegimą nuo saulės arba spindulinės terapijos sukeltą odos uždegimą (dermatitą) primenantys odos pažeidimai;
- kaulų lūžiai;
- inkstų nepakankamumas, sumažėjęs šlapimo kiekis arba jo nebuvimas, pakitusi elektrolitų koncentracija kraujyje;
- sutrikusi spermatozoidų gamyba, menstruacinio ciklo sutrikimai.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- virusinės, grybelinės arba bakterinės sisteminės infekcijos;
- sunkus kaulų čiulpų sutrikimas (anemija), paburkę limfmazgiai;
- limfoproliferaciniai sutrikimai (per didelis baltųjų kraujo kūnelių kiekis)
- nemiga;
- skausmas, raumenų silpnumas, pakitęs skonio pojūtis (metalo skonis), galvos smegenų dangalo uždegimas, sukiantis paralyžių arba vėmimą, rankų ir kojų dilgčiojimas;
- kalbos aparatą valdančių raumenų judėjimo sutrikimas, kalbėjimo sunkumai, sutrikusi kalba, mieguistumas arba nuovargis, sumišimas, neįprasti pojūčiai galvoje, galvos smegenų patinimas, spengimas ausyse;

- paraudusios akys, akies ragenos pažeidimas;
- skysčio kaupimasis plaučiuose, plaučių infekcijos;
- vėmimas krauju, sunkios virškinimo trakto komplikacijos;
- kepenų nepakankamumas;
- rankų nagų infekcijos, nago atsiskyrimas nuo guolio, spuogai, smulkių kraujagyslių išsiplėtimas, odos kraujagyslių pažeidimas, alerginis kraujagyslių uždegimas;
- baltymas šlapime;
- lytinio potraukio sumažėjimas, erekcijos sutrikimai, makšties išskyros, nevaisingumas, vyrų krūtų padidėjimas (ginekomastija);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- galvos smegenų baltosios medžiagos patologiniai pakitimai (leukoencefalopatija);
 - kraujosruvos (hemoragija);
 - kraujavimas iš plaučių*;
 - žandikaulio pažeidimas (dėl per didelio baltųjų kraujo kūnelių kiekio).
- *Gauta pranešimų metotreksato vartojant pacientams, kuriems yra pagrindinė reumatologinė liga.

Metotreksatas gali sumažinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, todėl gali susilpninti imuninę sistemą. Pastebėjus bent vieną infekcijos simptomą, pvz., karščiavimą, smarkiai pablogėjus bendrai sveikatos būklei, prasidėjus karščiavimui su lokaliais infekcijos požymiais, pvz., skaudant gerklę ar prasidėjus gerklės arba burnos gleivinės uždegimui arba atsiradus šlapinimosi sunkumų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Bus atliktas kraujo tyrimas, siekiant patikrinti, ar sumažėjo baltųjų kraujo kūnelių skaičius (agranulocitozė). Svarbu, kad savo gydytojui pasakytumėte apie visus vaistus, kuriuos vartojate.

Metotreksatas gali sukelti sunkių (kartais grėsmę gyvybei keliančių) šalutinio poveikio reiškinių. Todėl gydytojas atliks keletą tyrimų, kad patikrintų, ar nepakito jūsų kraujo rodikliai (pvz., ar nesumažėjo baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, ar neišsivystė limfoma), taip pat inkstų ar kepenų funkcijos rodikliai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jylamvo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje pakabinamoje spintelėje. Atsitiktinai nurijęs šio vaisto, vaikas gali mirti.

Ant dėžutės ir etiketėje po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas neišsiliėtų ir sumažėtų pavojus netyčia išlieti vaistą.

Po pirmojo atidarymo praėjus 3 mėnesiams nesuvartotą vaistą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksiškiems vaistams taikomų vietinių reikalavimų (teiraukitės vaistininko).

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jylamvo sudėtis

Veiklioji medžiaga yra metotreksatas. Viename mililitre tirpalo yra 2 mg metotreksato.

Pagalbinės medžiagos yra: makrogolis 400, glicerolis, apelsinų aromatinė medžiaga, sukralozė, etilo parahidroksibenzoatas (E214), metilo parahidroksibenzoatas (E219), citrinų rūgštis, trinatrio citratas, išgrynintas vanduo. Žr. 2 skyrių „Jylamvo sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato ir metilo parahidroksibenzoato natrio druskos“.

Jylamvo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jylamvo yra skaidrus geltonas tirpalas. Jis tiekiamas rudo stiklo buteliuke, kuriame yra 60 ml tirpalo ir kuris uždengtas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, buteliuko adapteris ir baltas dozavimo švirkštas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.