

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jylamvo 2 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml oppløsning inneholder 2 mg metotreksat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én ml oppløsning inneholder 2 mg metylhydroksybenzoat (som natriumsalt) og 0,2 mg etylhydroksybenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Jylamvo er til bruk ved følgende indikasjoner:

Ved revmatologiske og dermatologiske sykdommer

- Aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter.
- Polyartikulære former for alvorlig, aktiv, juvenil idiopatisk artritt (JIA) hos ungdommer og barn som er 3 år og eldre, når respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ikke er tilstrekkelig.
- Alvorlig behandlingsrefraktær invalidiserende psoriasis som ikke gir tilstrekkelig respons på annen behandling slik som fototerapi, PUVA og retinoider, samt alvorlig psoriasisartritt hos voksne pasienter.

Ved kreft

- Vedlikeholdsbehandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos voksne, ungdommer og barn som er 3 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Metotreksat bør bare forskrives av leger med erfaring med de ulike egenskapene til legemidlet og virkningsmekanismen.

Dosering

Ved revmatologiske og dermatologiske sykdommer

Viktig advarsel vedrørende dosering av Jylamvo (metotreksat)

Ved behandling av revmatologiske eller dermatologiske sykdommer skal Jylamvo (metotreksat) tas kun **én gang i uken**. Feil dosering av Jylamvo (metotreksat) kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Les dette avsnittet i preparatomtalen svært nøye.

Forskrivende lege bør angi på hvilken ukedag dosen skal inntas.

Dosen og varigheten av behandlingen skal bestemmes i hvert enkelt tilfelle, basert på pasientens kliniske tilstand og tolerabiliteten overfor metotreksat. Behandling av aktiv revmatoid artritt, alvorlig JIA, alvorlig psoriasis og alvorlig psoriasisartritt er langtidsbehandling.

En ukentlig dose på 25 mg (12,5 ml) skal ikke overskrides. Doser som overskrider 20 mg (10 ml)/uke, kan være relatert til vesentlig økt toksisitet, spesielt benmargssuppresjon.

Samtidig tilskudd av 5 mg folsyre to ganger i uken (unntatt administrasjonsdagen) er også indisert.

Dosering hos voksne pasienter med revmatoid artritt

Den anbefalte startdosen er 7,5 mg (3,75 ml) metotreksat én gang i uken. Avhengig av den enkelte pasients sykdomsaktivitet og tolerabilitet kan dosen økes gradvis med 2,5 mg (1,25 ml) én gang i uken.

Respons på behandling kan forventes etter ca. 4-8 uker.

Når ønsket terapeutisk effekt er oppnådd, bør dosen reduseres gradvis til lavest mulige effektive vedlikeholdsdose.

Symptomer kan komme tilbake etter seponering av behandling.

Dosering hos barn og ungdom med polyartikulære former for juvenil idiopatisk artritt

Pasienter med JIA bør alltid henvises til en revmatologisk enhet med erfaring fra behandling av barn/ungdom.

Anbefalt dose er 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² kroppsoverflate (BSA) per uke. I tilfeller hvor pasienten er motstandsdyktig overfor behandling kan ukentlig dose økes til inntil 20 mg (10 ml)/m² BSA per uke. Overvåkingsfrekvensen må imidlertid økes dersom dosen økes.

Dosering hos voksne med alvorlige former for psoriasis og voksne pasienter med psoriasisartritt

Det anbefales å administrere en testdose på 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) én uke før igangsetting av behandling for å påvise bivirkninger som oppstår tidlig. Én uke senere, hvis hensiktsmessige laboratorieprøver er normale, kan behandlingen startes opp.

Den anbefalte startdosen er 7,5 mg (3,75 ml) metotreksat én gang i uken. Dosen bør økes gradvis, men bør vanligvis ikke overstige en ukentlig dose på 25 mg metotreksat. Den vanlige dosen er 10-25 mg (5-12,5 ml) én gang i uken. Doser som overskrider 20 mg (10 ml) ukentlig kan være forbundet med vesentlig økt toksisitet, spesielt benmargssuppresjon.

Respons på behandling kan vanligvis forventes etter ca. 4-8 uker. Når ønsket terapeutisk effekt er oppnådd, bør dosen reduseres gradvis til lavest mulige effektive vedlikeholdsdose.

På den planlagte dagen for inntak kan den ukentlige dosen tas i én dose eller oppdelt i 2 til 3 doser. Uansett skal metotreksat tas kun én gang i uken.

Onkologi

Dosering ved akutt lymfoblastisk leukemi

Lavdose metotreksat brukes til vedlikeholdsbehandling av ALL hos barn som er 3 år og eldre, ungdommer og voksne innenfor sammensatte protokoller i kombinasjon med andre cytostatika. Behandlingen bør følge aktuelle behandlingsprotokoller.

Vanlig aksepterte enkeltdoser ligger i området 20-40 mg (10-20 ml)/m² kroppsoverflate.

Dersom metotreksat blir administrert i kombinasjon med kjemoterapeutiske regimer, bør doseringen ta høyde for overlappende toksisiteter av de andre legemidlene.

Høyere doser bør gis parenteralt.

Pediatrik populasjon

Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pediatriske pasienter. Behandlingen bør følge aktuelle publiserte behandlingsprotokoller for barn (se pkt. 4.4).

Dosene er vanligvis basert på pasientens BSA og vedlikeholdsbehandling utgjør en langtidsbehandling.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Dosen bør justeres på følgende måte for pasienter med revmatoid artritt, juvenil artritt, psoriasis og psoriasisartritt. For den onkologiske indikasjonen bør anbefalingene i publiserte protokoller også gjelde.

Kreatininclearance (ml/min)	% av dose som skal administreres
> 60	100
30–59	50
< 30	Jylamvo må ikke administreres

Nedsatt leverfunksjon

Metotreksat bør administreres med stor forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, til pasienter med signifikant pågående eller tidligere leversykdom, spesielt forårsaket av alkoholforbruk. Metotreksat er kontraindisert ved bilirubin > 5 mg/dl (85,5 mikromol/liter) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Bruk hos barn under 3 år er ikke anbefalt, siden det ikke finnes tilstrekkelige data vedrørende effekt og sikkerhet for denne pasientgruppen.

Eldre

Dosereduksjon bør vurderes hos eldre pasienter (65 år og eldre) på grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon samt lavere folatreserver som inntreffer ved økende alder. I tillegg anbefales nøye overvåking av pasienter for tidlige tegn på toksisitet (se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 5.2).

Pasienter med patologisk akkumulering av væske (pleurale effusjoner, ascites)

Siden halveringstiden for metotreksat kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter med patologisk akkumulering av væske, kan det være nødvendig å redusere dosen eller i enkelte tilfeller også seponere metotreksat (se pkt. 4.4 og 5.2). Størrelsen på dosereduksjonen skal bestemmes i hvert enkelt tilfelle av legen.

Administrasjonsmåte

Jylamvo er kun til oral bruk.

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

Oppløsningen leveres klar til bruk, og den må svelges med litt vann for å fjerne rester av metotreksat fra munnhulen.

En 10 ml oral doseringssprøyte leveres for nøyaktig oppmåling av den forskrevne dosen av mikstur, oppløsning (se pakningsvedlegget).

Dersom oral administrasjon er ineffektiv, kan et skifte til parenteral dosering være indisert. Dette kan gjøres med metotreksat som en intramuskulær eller subkutan administrasjon, og anbefales til pasienter med utilstrekkelig absorpsjon av den oral formuleringen av metotreksat eller som ikke tolererer oral administrasjon godt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nedsatt leverfunksjon (bilirubinnivåene er > 5 mg/dl [85,5 mikromol/l], se pkt. 4.2)
- Skadelig alkoholforbruk
- Nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min., se pkt. 4.2)
- Eksisterende blodsykdommer, som benmargshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller betydelig anemi
- Immunsvikt
- Alvorlige, akutte eller kroniske infeksjoner som tuberkulose og HIV
- Stomatitt, sår i munnhulen og kjent aktiv gastrointestinal sår sykdom.
- Amming (se pkt. 4.6)
- Samtidig vaksinasjon med levende vaksiner

I tillegg for ikke-onkologiske indikasjoner

- Graviditet (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den orale oppløsningen inneholder 2 mg metotreksat i hver ml oppløsning. Graderingen av doseringsprøyten er i ml og ikke i mg. Det skal utvises forsiktighet for å sikre at det korrekte doseringsvolumet blir gitt.

Pasienter med revmatologiske og dermatologiske sykdommer må informeres grundig og utvetydig om at behandlingen skal tas én gang i uken og ikke hver dag. Feil bruk av metotreksat kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Helsepersonell og pasienter må få klare instruksjoner.

Forskrivende lege bør angi på hvilken ukedag dosen skal inntas.

Forskrivende lege bør sørge for at pasientene forstår at Jylamvo (metotreksat) bare skal tas én gang i uken.

Pasientene må informeres om viktigheten av å ta legemidlet kun én gang i uken.

Pasienter som gjennomgår behandling, bør overvåkes på hensiktsmessig måte slik at tegn på mulige toksiske effekter eller bivirkninger kan bli oppdaget og undersøkt raskest mulig.

Metotreksat bør derfor bare administreres av eller under overvåking av lege med kunnskap om og erfaring i bruk av antimetabolitter.

Streng overvåking av pasienten er særlig indisert etter foregående strålebehandling (særlig av bekkenet), funksjonell svekkelse av det hematopoietiske systemet (f.eks. etter foregående strålebehandling eller kjemoterapi), nedsatt allmenntilstand samt høy alder og hos svært unge barn.

På grunn av muligheten for alvorlige og til og med dødelige toksiske reaksjoner bør pasientene informeres grundig av lege om risiko (også tidlige tegn og symptomer på toksisitet) og anbefalte sikkerhetstiltak. Pasientene bør informeres om at de må varsle lege umiddelbart dersom det oppstår noen symptomer på overdosering, og at symptomene på overdosering må overvåkes (omfatter regelmessige laboratorieprøver).

Doser som overskrider 20 mg (10 ml)/uke kan være relatert til vesentlig økt toksisitet, spesielt benmargssuppresjon.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør behandling med metotreksat bare utføres med økt forsiktighet, og lavere dose bør benyttes siden disse pasientene har forsinket metotreksatutskillelse (se pkt. 4.2).

Metotreksat bør bare brukes med stor forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, til pasienter med signifikant leversykdom, særlig hvis denne er/var alkoholrelatert.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling, noe som påvirker spermatogenese og oogenese under behandlingsperioden. Disse effektene synes å være reversible ved seponering av behandling.

Teratogenitet – Reproduktiv risiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjonen, fostertap og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6).

Ved ikke-onkologiske indikasjoner skal graviditet utelukkes før Jylamvo brukes. Ved behandling av kvinner i fruktbar alder, skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak

Før igangsetting av behandling eller ved gjenopptagelse av behandling etter en restitusjonsperiode

Fullstendig blodtelling med differensialtelling av blodceller og blodplater, måling av leverenzymmer, bilirubin, serumalbumin, nyrefunksjon samt brystrøntgen. Dersom det er klinisk indisert, skal tuberkulose, hepatitt B og hepatitt C utelukkes.

Under behandling

Testene nedenfor må utføres ukentlig i de første to ukene, så annenhver uke den neste måneden og deretter, avhengig av pasientens leukocytall og stabilitet, minst én gang i måneden de neste 6 månedene og deretter minst hver tredje måned.

Økt hyppighet av kontroller bør vurderes ved doseøkning. Spesielt eldre pasienter bør overvåkes med korte mellomrom for tidlige tegn på toksisitet (se pkt. 4.2).

- Undersøkelse av munnhule og hals for endringer i slimhinnen.
- Fullstendig blodtelling med differensialtelling av blodceller og blodplater. Metotreksat-indusert hematopoietisk suppressjon kan oppstå plutselig og ved tilsynelatende trygge doser. Alle alvorlige reduksjoner av antall leukocytter eller blodplater er en indikasjon på umiddelbar seponering av behandlingen og at hensiktsmessig støttebehandling skal igangsettes. Pasientene bør oppmuntres om å rapportere alle tegn og symptomer på infeksjon. Hos pasienter som samtidig bruker hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid), skal antall blodceller og blodplater overvåkes nøye.
Benmargsbiospier bør utføres under langtidsbehandling med metotreksat.
- Leverfunksjonsprøver - man må være spesielt oppmerksom på begynnende levertoksisitet. Behandling bør ikke igangsettes og skal seponeres hvis det er unormale leverfunksjonstester eller leverbiospier eller hvis disse utvikles under behandling. Slike avvik burde gå tilbake til det normale i løpet av to uker, og deretter kan behandlingen gjenopptas etter legens skjønn.

Testing av leverenzymmer i serum. Forbigående økninger i transaminaser over to eller tre ganger det normale forekommer hos 13-20 % av pasientene. Vedvarende avvik i leverenzymmer og/eller nedsatt serumalbumin kan være tegn på alvorlig levertoksisitet. Ved revmatiske indikasjoner fins det ingen bevis som støtter bruk av leverbiospier ved overvåking av levertoksisitet. For psoriasis pasienter er behovet for leverbiopsi før og under behandling omdiskutert.

Det er behov for ytterligere forskning for å fastslå hvorvidt påfølgende levertester eller

påvisninger av propeptidet av kollagen type III er hensiktsmessige for påvisning av levertoksisitet. Ved denne vurderingen bør det skilles mellom pasienter uten risikofaktorer og pasienter med risikofaktorer, f.eks. tidligere høyt alkoholforbruk, vedvarende økning av leverenzymmer, historikk med leversykdom, familiehistorikk med arvelig leversykdom, diabetes mellitus, fedme, tidligere bruk av levertoksiske legemidler eller kontakt med levertoksiske kjemikalier samt langvarig metotreksatbehandling eller kumulative doser på 1,5 g eller mer.

Hvis forhøyede leverenzymmer vedvarer, bør dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen vurderes.

På grunn av dets potensielt toksiske effekter på leveren, bør andre levertoksiske legemidler ikke gis under behandling med metotreksat, såfremt det ikke er *helt nødvendig*, og alkoholinntak bør unngås eller minimeres (se pkt. 4.5). Nivået av leverenzymmer bør overvåkes nøyer hos pasienter som samtidig bruker andre levertoksiske legemidler (f.eks. leflunomid). Dette bør også vurderes ved samtidig bruk av hematotoksiske legemidler.

Det er påkrevet med større forsiktighet hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus da det er observert enkelte tilfeller av leverscirrhose uten transaminaseøkninger under behandling med metotreksat.

- Nyrefunksjonen bør overvåkes ved nyrefunksjonsprøver og urinanalyser. Hvis serumkreatininnivået er forhøyet, bør dosen reduseres. Hvis kreatininclearance er mindre enn 30 ml/min, bør behandling med metotreksat ikke gis (se pkt. 4.2 og 4.3).

Behandling med middels høye og høye doser med metotreksat bør ikke igangsettes dersom pH-verdien i urinen er mindre enn 7,0. Alkalisering av urinen må testes med gjentatt pH-overvåking (verdi større enn eller lik 6,8) i minst 24 timer etter oppstart av administrasjon av metotreksat.

- Undersøkelse av luftveier – pasienter må overvåkes for symptomer på en svekkelse av lungefunksjonen og lungefunksjonsprøver må gjennomføres hvis nødvendig. Lungerelaterte symptomer (spesielt en ikke-produktiv tørrhoste) eller ikke-spesifikk pneumonitt som oppstår under metotreksatbehandling, kan tyde på en potensielt farlig lesjon og avbrutt behandling og nøye overvåking er påkrevet. Selv om det kliniske bildet varierer, lider pasienter med metotreksat-induserte lungesykdommer vanligvis av feber, hoste, dyspné eller hypoksemi. Et bryststrøntgen må tas for å utelukke en infeksjon. Akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt, ofte i forbindelse med blod-eosinofili, kan forekomme, og dødsfall er rapportert. Pasientene skal informeres om risikoen for pneumoni og rådes til å kontakte lege umiddelbart dersom de utvikler vedvarende hoste eller vedvarende dyspné.

I tillegg har pulmonal alveolær blødning blitt rapportert når metotreksat har blitt brukt ved revmatologiske og relaterte indikasjoner. Denne bivirkningen kan også være relatert til vaskulitt og annen komorbiditet. Hvis pulmonal alveolær blødning mistenkes, bør umiddelbare undersøkelser vurderes for å bekrefte denne diagnosen.

Metotreksat skal seponeres hos pasienter med lungesyntomer, og det må foretas en umiddelbar undersøkelse (inkludert bryststrøntgen) for å utelukke infeksjon og tumorer. Dersom man mistenker metotreksat-indusert lungesykdom, bør behandling med kortikosteroider igangsettes, og behandlingen med metotreksat skal ikke gjenopptas.

Ved lungesyntomer er rask diagnostisering og seponering av metotreksatbehandlingen påkrevet. Lungesyntomer som er indusert av metotreksat, slik som pneumonitt, kan oppstå akutt når som helst under behandlingen, er ikke alltid fullstendig reversible og er allerede rapportert ved alle doseringer (inkludert lavdose på 7,5 mg (3,75 ml)/uke).

Under behandling med metotreksat kan det forekomme opportunistiske infeksjoner, inkludert *Pneumocystis jiroveci pneumonia*, som kan ha et dødelig forløp. Hvis en pasient utvikler lungesyntomer, skal muligheten for *Pneumocystis jiroveci pneumonia* tas med i vurderingen.

Det er påkrevet særlig forsiktighet hos pasienter med nedsatt lungefunksjon.

Det er også påkrevet med spesiell forsiktighet dersom det foreligger inaktive, kroniske infeksjoner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) på grunn av mulig aktivisering av disse infeksjonene.

Nedsatt nyrefunksjon og pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon

Siden metotreksat utskilles hovedsakelig via nyrene, kan økte konsentrasjoner forventes ved nedsatt nyrefunksjon, noe som kan resultere i alvorlige bivirkninger.

Dersom det er mulighet for nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre personer), bør overvåking foretas med kortere mellomrom. Dette gjelder spesielt ved samtidig administrasjon av legemidler som påvirker eliminasjonen av metotreksat eller forårsaker nyreskade (f.eks. NSAID) eller som kan medføre hematopoietisk svekkelse.

Dersom risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, inkludert lett nedsatt nyrefunksjon, er tilstede, anbefales ikke samtidig administrasjon av NSAID. Dehydrering kan også forsterke de toksiske virkningene av metotreksat.

(Se overvåking av nyrefunksjonen)

Immunsystemet

På grunn av effekten på immunsystemet kan metotreksat svekke responsen på vaksinasjon og påvirke resultatet av immunologiske tester. Samtidig vaksinasjon med levende vaksiner bør ikke gis.

Maligne lymfomer

Maligne lymfomer kan forekomme hos pasienter som behandles med metotreksat i lave doser. I så fall må behandlingen seponeres. Dersom lymfomene ikke forsvinner spontant, må cytotoksisk behandling igangsettes.

Pleural effusjon og ascites

Pleural effusjon og ascites bør dreneres før igangsetting av metotreksatbehandling (se pkt. 4.2).

Tilstander som fører til dehydrering som f.eks. oppkast, diaré og stomatitt

Tilstander som fører til dehydrering som f.eks. oppkast, diaré og stomatitt kan øke toksisiteten som følge av økt nivå av virkestoff. I dette tilfellet må behandling med metotreksat avbrytes inntil symptomene har forsvunnet.

Det er viktig å identifisere mulige forhøyede nivåer av virkestoff i løpet av 48 timer etter behandling, ellers kan toksisiteten med metotreksat være irreversibel.

Diaré og ulcerøs stomatitt kan være tegn på toksiske effekter. I slike tilfeller må behandlingen avbrytes, ellers kan det oppstå blødende enteritt og fatal tarmperforasjon. Dersom det oppstår hematemese, svartfarget avføring eller blodig avføring, må behandlingen avbrytes.

Folsyretilskudd

Hvis det oppstår akutt toksisitet med metotreksat, skal pasienten få behandling med folsyre. Hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis kan tilskudd med folsyre eller folinsyre redusere toksisitet med metotreksat som f.eks. gastrointestinale symptomer, stomatitt, alopeci og forhøyede leverenzymmer.

Det anbefales å kontrollere nivåene av vitamin B12 før igangsetting av tilskudd med folsyre, særlig hos voksne over 50 år da inntak av folsyre kan maskere vitamin B12-mangel.

Vitamintilskudd

Vitaminpreparater eller andre preparater som inneholder folsyre, folinsyre eller derivater av disse kan redusere effekten av metotreksat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Dermatitt og solbrenthet

Stråleindusert dermatitt og solbrenthet kan komme igjen under behandling med metotreksat ("recall"-

reaksjon). Psoriatiske lesjoner kan forverres under UV-stråling og samtidig administrasjon av metotreksat.

Hudtoksisitet

Alvorlige, av og til fatale, dermatologiske reaksjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter enkeltdoser og gjentatte doser med metotreksat.

Encefalopati/leukoencefalopati

Siden tilfeller av encefalopati/leukoencefalopati har forekommet hos kreftpasienter som ble behandlet med metotreksat, kan det heller ikke utelukkes for pasienter uten kreftindikasjoner.

Advarsel om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder natriummetylparahydroksybenzoat (E219) og etylparahydroksybenzoat (E214). Disse kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Risikoen for interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat bør også vurderes hos pasienter som tar lavere doser av metotreksat, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom kombinasjonsbehandlingen er nødvendig, skal blodtall og nyrefunksjon overvåkes. Det bør utvises forsiktighet dersom NSAIDs og metotreksat administreres i løpet av 24 timer fordi plasmakonsentrasjonen av metotreksat kan øke og medføre økt toksisitet. Dyreforsøk viste at administrasjon av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert salisylsyre, medførte redusert tubulær utskillelse av metotreksat og følgelig forsterket dets toksiske effekter. I kliniske studier hvor NSAIDs og salisylsyre ble gitt samtidig til pasienter med revmatoid artritt, ble det imidlertid ikke observert økning av bivirkninger. Behandling av revmatoid artritt med slike legemidler kan fortsette under behandling med lavdose metotreksat, men bare under nøye medisinsk overvåking.

Pasienter som bruker potensielt levertoksiske legemidler under metotreksatbehandling (f.eks. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin og retinoider), bør overvåkes nøye med tanke på mulig økt levertoksisitet. Inntak av alkohol bør unngås under behandling med metotreksat (se pkt. 4.4). Regelmessig alkoholinntak og administrasjon av andre levertoksiske legemidler øker sannsynligheten for levertoksiske bivirkninger av metotreksat. Administrasjon av ytterligere hematotoksiske legemidler (f.eks. metamizol) øker sannsynligheten for hematotoksiske bivirkninger av metotreksat.

Man skal huske på farmakokinetiske interaksjoner mellom metotreksat, antikonvulsiva (reduisert serumnivå av metotreksat) og 5-fluorouracil (økt halveringstid for 5-fluorouracil)

Salisylater, fenybutazon, difenylhydantoin (= fenytoin), barbiturater, beroligende midler, perorale antikonsepsjonsmidler, tetrasykliner, amidopyrinderivater, sulfonamider, tiaziddiuretika, orale antidiabetika, doksorubicin og p-aminobenzosyre fortrenger metotreksat fra serumalbuminbindingen og øker derved biotilgjengeligheten og dermed toksisiteten (indirekte doseøkning).

Probenicid og svake organiske syrer kan også redusere tubulær sekresjon av metotreksat og dermed forårsake indirekte doseøkninger.

Antibiotika som penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloksacin og cefalotin, kan i enkelte tilfeller redusere nyreclearance av metotreksat og derved medføre økt serumkonsentrasjon av metotreksat, med påfølgende hematologisk og gastrointestinal toksisitet.

Perorale antibiotika som tetrasykliner, kloramfenikol og ikke-absorberbare, bredspektrede antibiotika, kan redusere intestinal absorpsjon av metotreksat eller kan forstyrre den enterohepatiske sirkulasjon ved å hemme tarmfloraen og undertrykke bakteriell metabolisme.

Under (pre)-behandling med forbindelser som kan ha bivirkninger på beinmargen (f.eks. sulfonamider,

trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pyrimetamin), bør risiko for hematopoetiske sykdommer vurderes.

Samtidig administrering av legemidler som forårsaker folsyremangel (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol) kan føre til økt metotreksattoksisitet. Det må derfor utvises særlig forsiktighet hos pasienter med eksisterende folsyremangel.

På den annen side kan samtidig administrasjon av folinsyreholdige legemidler eller vitaminpreparater som inneholder folsyre eller folsyrederivater svekke effekten av metotreksat.

Kombinasjonen av metotreksat og sulfasalazin kan forsterke effekten av metotreksat da sulfasalazin forårsaker hemming av folsyresyntesen. Dette kan medføre en økt risiko for bivirkninger, selv om dette kun ble observert hos enkeltstående tilfeller i flere studier.

Ciklosporin kan forsterke effekt og toksisitet av metotreksat. Det er risiko for utstrakt immunsuppresjon med fare for lymfoproliferasjon når kombinasjonen anvendes.

Bruken av nitrogenoksid potenserer effekten av metotreksat på folatmetabolismen, noe som gir økt toksisitet som alvorlig uforutsigbar myelosuppresjon, stomatitt og nevrotoksisitet med intratekal administrering. Selv om denne effekten kan reduseres ved å administrere kalsiumfolinat, bør samtidig bruk unngås.

En samtidig administrasjon av protonpumpehemmere som f.eks. omeprazol og pantoprazol kan medføre interaksjoner: Samtidig administrasjon av metotreksat og omeprazol har medført forsinket renal utskillelse av metotreksat. I ett tilfelle der metotreksat ble kombinert med pantoprazol, ble renal eliminering av metabolitten 7-hydroksymetotreksat hemmet, og det medførte myalgi og skjelving.

Bruk av prokarbazin under høydosebehandling med metotreksat øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon.

Overdreivet inntak av koffein- og teofyllin-holdige drikker (kaffe, koffein-holdige drikker, svart te) bør unngås under metotreksatbehandling, siden effekten av metotreksat kan bli redusert på grunn av mulig interaksjon mellom metotreksat og metylxantiner ved adenosinreseptorene.

Kombinasjonsbehandling med metotreksat og leflunomid kan øke risikoen for pancytopeni.

Spesielt ved ortopedisk kirurgi der infeksjonsrisikoen er høy, må en kombinasjon av metotreksat og immunmodulerende legemidler brukes med forsiktighet.

Kolestyramin kan øke den ikke-renale elimineringen av metotreksat ved forstyrrelse av den enterohepatiske sirkulasjonen.

Muligheten for forsinket clearance av metotreksat bør tas i betraktning ved kombinasjon med andre cytostatiske legemidler

Strålebehandling under bruk av metotreksat kan øke risikoen for nekrose av bløtvev og skjelett.

Metotreksat kan reduserte clearance av teofyllin. Serumnivået av teofyllin bør derfor overvåkes under samtidig metotreksatbehandling.

Samtidig bruk av merkaptopurin og metotreksat kan øke biotilgjengeligheten til merkaptopurin, sannsynligvis på grunn av hemmet metabolisme av merkaptopurin.

På bakgrunn av dets mulige effekter på immunsystemet, kan metotreksat gi falske vaksine- og prøveresultater (immunologiske prosedyrer for måling av immunreaksjoner). Under metotreksatbehandling bør samtidig vaksinasjon med levende vaksiner unngås (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke bli gravide under metotreksatbehandling, og effektiv prevensjon skal brukes under behandling med metotreksat og deretter i minst 6 måneder (se pkt. 4.4). Før behandling påbegynnes, skal kvinner i fertil alder informeres om risikoen for misdannelser forbundet med metotreksat, og graviditet skal utelukkes f.eks. ved en graviditetstest. Under behandlingen bør graviditetstester gjentas som klinisk påkrevd (for eksempel etter perioder uten prevensjon). Kvinner i fertil alder som behandles skal veiledes om graviditetsforebygging og planlegging.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat finnes i sæd. Metotreksat er påvist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risiko for gentoksisk effekt på sædceller ikke kan utelukkes. Begrenset klinisk dokumentasjon angir ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter at far er eksponert for metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg [15 ml]/uke). For høyere doser finnes det ikke tilstrekkelige data til å anslå risikoen for misdannelser eller spontanabort etter fars eksponering.

Som et forebyggende tiltak anbefales det at seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere bruker pålitelige prevensjonsmidler under behandling av den mannlige pasienten og i minst 6 måneder etter at bruken av metotreksat er avsluttet. Menn bør ikke donere sæd under behandlingen eller i 6 måneder etter at bruken av metotreksat er avbrutt.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert ved graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og opptil seks måneder etterpå, bør pasienten få medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på barnet forbundet med behandlingen. Det må utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte at fosteret utvikler seg normalt.

I dyrestudier har metotreksat vist forplantningstoksisitet, særlig i løpet av det første trimesteret (se pkt. 5.3). Metotreksat har vist seg å ha en fosterskadelig effekt hos mennesker. Det er rapportert å forårsake fosterdød og/eller medfødte misdannelser (f.eks. craniofaciale, kardiovaskulære, sentralnervesystem- og ekstremitetsrelaterte).

Metotreksat er et kraftig, menneskelig teratogen, med økt risiko for spontanabort, intrauterin veksthemming og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet.

- Spontanabort er rapportert hos 42,5 % av gravide kvinner som eksponeres for behandling med metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg [15 ml]/uke), sammenlignet med en rapportert forekomst på 22,5 % hos pasienter med tilsvarende sykdom som behandles med andre legemidler enn metotreksat.
- Store medfødte misdannelser forekom ved 6,6 % av levendefødsler hos kvinner som ble eksponert for behandling med metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg [15 ml]/uke) under graviditeten, sammenlignet med ca. 4 % av levendefødsler hos pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det finnes ikke tilstrekkelige data for metotreksateksponering ved graviditet på over 30 mg [15 ml]/uke, men høyere forekomster av spontanaborter og medfødte misdannelser forventes.

Når bruk av metotreksat er avbrutt før unnfangelse, er det rapportert om normale svangerskap.

Når metotreksat brukes ved onkologiske indikasjoner, bør det ikke administreres under graviditet, særlig i første trimester av graviditeten. I hvert enkelt tilfelle bør fordelen med behandlingen veies opp mot mulig risiko for fosteret. Hvis legemidlet brukes under graviditeten eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar metotreksat, skal pasienten underrettes om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Siden metotreksat går over i morsmelk og kan forårsake toksisitet hos barn som ammes, er behandling kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Dersom behandling skulle bli nødvendig, må ammingen opphøre før behandlingen påbegynnes.

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenese og oogenese og kan føre til nedsatt fertilitet. Metotreksat har vært rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker. I de fleste tilfeller ser disse effektene ut til å være reversible når behandlingen avbrytes.

Ved onkologiske indikasjoner skal alle kvinner som ønsker å bli gravide rådes til å oppsøke genetisk rådgivning allerede før behandlingen påbegynnes hvis mulig, og menn bør forhøre seg om muligheten for oppbevaring av sæd før behandlingen påbegynnes ettersom metotreksat kan være genotoksisk ved høyere doser (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metotreksat har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, siden innvirkning på sentralnervesystemet kan forekomme under behandling, som tretthet, perioder med svimmelhet og søvnighet

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vanligvis vurderes hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkninger til å være doserelatert.

Ved antineoplastisk behandling er myelosuppresjon og mukositt de vanligste dosebegrensende bivirkningene av metotreksat. Alvorlighetsgraden av disse bivirkningene er avhengige av dosen, administrasjonsmåte og varigheten av behandlingen med metotreksat. Mukositt oppstår vanligvis 3 til 7 dager etter oppstart med metotreksat, mens leukopeni og trombocytopeni følger noen dager senere. Hos pasienter med normale eliminasjonsmekanismer er myelosuppresjon og mukositt vanligvis reversible i løpet av 14 til 28 dager

De mest alvorlige bivirkningene av metotreksat omfatter benmargssuppresjon, lungetoksisitet, levertoksisitet, nyretoksisitet, nevrotoksisitet, tromboemboliske hendelser, anafylaktisk sjokk og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigst (svært vanlige) observerte bivirkningene av metotreksat omfatter gastrointestinale lidelser (f.eks. stomatitt, dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, appetittløshet) og unormale leverfunksjonstester (f.eks. økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), bilirubin, alkalisk fosfatase).

Andre hyppige (vanlige) bivirkninger som forekommer er leukopeni, anemi, trombopeni, hodepine, tretthet, søvnighet, pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumonitt, ofte forbundet med eosinofili, munnsår, diaré, eksantem, erytem og pruritus.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkningene er avhengig av dosenivå og hyppighet av administrasjon av metotreksat. Men siden alvorlige bivirkninger kan oppstå også ved lave doser, er det svært viktig for behandlende lege å overvåke pasientene nøye (se pkt. 4.4).

De fleste bivirkningene er reversible hvis de blir oppdaget tidlig. Dersom slike bivirkninger oppstår, bør dosen reduseres eller behandlingen avbrytes, og hensiktsmessige tiltak bør iverksettes (se pkt. 4.9). Behandlingen med metotreksat bør kun gjenopptas med særlig forsiktighet, etter nøye vurdering av behovet for behandling og med økt oppmerksomhet på mulig residiverende toksisitet.

Tabell over bivirkninger

Frekvenser i tabellen er definert i henhold til MedDRA-konvensjonen:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
 Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
 Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$)
 Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System- organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjoner	Opportunistiske infeksjoner (i noen tilfeller fatale)	Herpes zoster	Sepsis, Infeksjon forårsaket av cytomegalovirus	Nokardiose, histoplasmose og cryptococcosis mycosis, Disseminert herpes simplex
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)			Lymfom ¹			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukocytopeni, Trombocytopeni, Anemi	Pancytopeni, Agranulocytose, Hematopoietiske lidelser	Megaloblastisk anemi	Beinmargssuppresjon (alvorlige tilfeller), Aplastisk anemi, Lymfoproliferativt syndrom ² Eosinofili Nøytropeni Lymfadenopati	Blødninger
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergiske reaksjoner, Anafylaktisk sjokk, Feber, Frysninger		Immunsuppresjon, Allergisk vaskulitt (alvorlig toksisk symptom), Hypogammaglobulinemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Diabetes mellitus			
Psykiatriske lidelser			Depresjon	Humørsvingninger	Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Fatigue, Døsighet	Kramper, Vertigo, Forvirring	Hemiparese, Parese	Cerebralt ødem Akutt aseptisk meningitt med meningisme (paralyse, oppkast) Letargi, Forbigående ubestemmelig kognitiv dysfunksjon Psykoser, Afasi, Smerte, Muskulær asteni eller parestesi i ekstremitetene, Smaksforstyrrelser (metallisk smak), Irritasjon Dysartri Uvanlige kraniefølelser, Tinnitus	Encefalopati, Leukoencefalopati
Øyesykdomm				Alvorlige	Retinopati,	

er				synsforstyrrelser	Konjunktivitt	
Hjertesykdommer				Perikarditt, Perikardial effusjon, Perikardial tamponade		
Karsykdommer				Tromboemboliske hendelser (inkludert arteriell og cerebral trombose, Tromboflebitt, Dyp venetrombose i benet, Retinal venetrombose, lungeembolisme), Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Interstitiell alveolitt/pneumoni (kan være fatalt)	Lungefibrose	Respiratorisk paralyse, Bronkialastmalignende reaksjoner som hoste, dyspné og patologiske funn ved lungefunksjonstester, Faryngitt	Pneumocystis jiroveci, pneumoni og andre lungeinfeksjoner Kronisk obstruktiv lungesykdom, Pleural effusjon	Pulmonal alveolær blødning ³
Gastrointestinale sykdommer	Redusert appetitt, Kvalme, Oppkast, Abdominal smerte, Inflammasjon og sår i slimhinnen i munn og svelg, Stomatitt, Dyspepsi	Diaré	Gastrointestinale sår og blødninger	Pankreatitt, Enteritt, Malabsorpsjon, Melena, Gingivitt	Toksisk megakolon, Hematemese	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt nivå av leverenzymer (ALAT, [GPT], ASAT, [GOT], alkalisk fosfatase og bilirubin)		Leversteatose, Fibrose og cirrhose, Nedsatt serumalbumin	Akutt hepatitt og levertoksisitet	Akutt levernekrose, leversvikt Reaktivering av kronisk hepatitt	Hepatitt og leversvikt ⁴
Hud- og underhudssykdommer		Erytem, eksantem, Pruritus	Alvorlige toksiske manifestasjoner: vaskulitt, herpetiforme huderupsjoner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom). Økning av	Økt pigmentering av neglene, onykolyse, Akne, Petekkier, Blåmerker, Erythema multiforme, kutane erytematøserupsjoner,	Akutt paronyki, Furunkulose, Telangiectasi, Hidradenitt	

			revmatoide knuter Smertefulle lesjoner med psoriatisk plakk Lysfølsomhet, økt hudpigmentering Hårtap Svekket sårtilheling, Urtikaria	Lesjoner med psoriasis kan bli forverret ved samtidig UV-behandling Strålingsdermatitt og solbrenthet kan komme tilbake (recall-reaksjon)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Osteoporose, Artralgi, Myalgi	Stressfraktur		Osteonekrose i kjeven (sekundært til lymfoproliferativt syndrom)
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefropati, Inflammasjon og sår i urinblæren (eventuelt med hematuri), Dysuri	Nyresvikt, oliguri, Anuri, Azotemi	Proteinuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Betennelse og sår dannelse i vagina	Oligospermi, Menstruasjonsforstyrrelser	Infertilitet, Tap av libido, Impotens, Vaginal utflod, Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet					Feber	

¹ kan være reversibelt -se pkt. 4.4

² lymfom/ lymfoproliferativt syndrom: det er rapportert om individuelle tilfeller av lymfom og andre lymfoproliferative syndromer som avtok i en rekke tilfeller etter at behandling med metotreksat ble seponert.

³ er rapportert ved bruk av metotreksat ved revmatologiske og relaterte indikasjoner

⁴ se merknader om leverbiopsi i pkt. 4.4

Pediatrik populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn og ungdommer er forventet å være som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Symptomene etter peroral overdosering påvirker hovedsakelig det hematopoietiske og det gastrointestinale systemet.

Symptomene omfatter leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, nøytropeni, myelosuppresjon, mukositt, stomatitt, munnsår, kvalme, oppkast, gastrointestinale sår og gastrointestinal blødning.

Tilfeller av overdosering er rapportert, noen ganger fatale, pga. feilaktig daglig inntak i stedet for ukentlig inntak av oralt metotreksat. I disse tilfellene var de vanligst rapporterte bivirkningene hematologiske og gastrointestinale reaksjoner.

Det er rapporter om dødsfall på grunn av sepsis, septisk sjokk, nyresvikt og aplastisk anemi.

Behandling av overdosering

Kalsiumfolinat er spesifikt antidot for å nøytralisere de toksiske bivirkningene av metotreksat. I tilfelle av utilsiktet overdosering av metotreksat bør en dose kalsiumfolinat som er lik eller større enn den utløsende metotreksatdosen administreres intravenøst eller intramuskulært innen én time, og dosering bør opprettholdes inntil serumnivåene av metotreksat er $< 10^{-7}$ mol/l.

Ved massiv overdosering kan hydrering og alkalisering av urinen være nødvendig for å unngå utfelling av metotreksat og/eller metabolitter i nyretubuli. Verken hemodialyse eller peritonealdialyse har vist seg å øke eliminasjonen av metotreksat. Ved bruk av akutt, intermitterende hemodialyse og en høy-flux dialysemaskin er det rapportert om effektiv clearance av metotreksat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, folsyreanaloger, ATC-kode: L01B A01

Virkningsmekanisme

Metotreksat er en folsyreantagonist som tilhører klassen av cytotoxiske midler som kalles antimetabolitter. Det virker via kompetitiv hemming av enzymet dihydrofolatreduktase og hemmer derved DNA-syntesen.

Det er foreløpig ikke klarlagt hvorvidt effekten av metotreksat ved behandling av psoriasis, psoriasisartritt og kronisk polyartritt skyldes en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv effekt og i hvilken grad metotreksat-indusert økning av ekstracellulær adenosinkonsentrasjon på inflammasjonsstedene bidrar til disse effektene.

Svært proliferativt vev som maligne celler, benmarg, fosterceller, epitelceller i hud og slimhinner er generelt mer følsomme overfor denne effekten av metotreksat. Celleproliferasjonen er vanligvis større i maligne tumorer enn i normalt vev, og metotreksat kan derfor utøve en vedvarende effekt på malign vekst på malign vekst uten å forårsake irreversibel skade på normalt vev.

Ved psoriasis er celleproliferasjonen av epitelceller markert høyere enn i normal hud. Denne forskjellen i proliferasjonshastigheten er utgangspunktet for bruk av metotreksat ved særlig alvorlig, generalisert, behandlingsresistent psoriasis og psoriasisartritt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrasjon absorberes metotreksat fra mage-tarm-kanalen. Ved administrasjon av lave doser (7,5–80 mg/m² kroppsoverflate) har metotreksat en biotilgjengelighet på ca. 70 %, selv om betydelige inter- og intrasubjektive variasjoner er mulig (25–100 %). Maksimal serumkonsentrasjon oppnås i løpet av 1-2 timer.

Data fra en randomisert studie av pasienter med juvenil revmatoid artritt i alderen 2,8 til 15,1 år indikerte større oral biotilgjengelighet av metotreksat under faste.

Hos barn med JIA økte det dosenormaliserte areal under plasmakonsentrasjon–tidskurven (AUC) for metotreksat, med barnas alder, og den var lavere enn det man finner hos voksne. Det dosenormaliserte AUC for metabolitten 7-hydroksymetotreksat var ikke aldersavhengig.

Distribusjon

Bindingsgraden av metotreksat til plasmaproteiner er ca. 50 %. Etter distribusjon samles det

hovedsakelig opp i lever, nyrer og milt som polyglutamater som kan lagres i uker og måneder.

Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 6-7 timer, med betydelige variasjoner (3-17 timer). Halveringstiden kan være 4 ganger lenger enn normalt hos pasienter med et tredje kompartiment (pleural effusjon, ascites).

Biotransformasjon

Omtrent 10 % av den administrerte metotreksatdosen blir metabolisert i leveren. Hovedmetabolitten er 7-hydroksymetotreksat.

Eliminasjon

Eliminasjon skjer hovedsakelig i uendret form ved glomerulær filtrasjon og aktiv utskillelse i proksimale tubuli via nyrene.

Omtrent 5–20 % av metotreksatdosen og 1–5 % av 7-hydrokymetotreksat-metabolitten elimineres via gallen. Uttalt enterohepatisk sirkulasjon foreligger.

Eliminasjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er markert forsinket. Det er ikke kjent om nedsatt leverfunksjon gir nedsatt eliminasjon.

Metotreksat passerer placentabarrieren hos rotter og aper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Kroniske toksisitetsstudier hos mus, rotter og hunder viste toksiske effekter i form av gastrointestinale lesjoner, myelosuppresjon og levertoksisitet.

Mutagent og karsinogent potensial

I langtidsstudier hos rotter, mus og hamster ble det ikke funnet at metotreksat har karsinogent potensiale. Metotreksat induserer gen- og kromosommutasjoner både *in vitro* og *in vivo*. Mutagen effekt mistenkes hos mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Teratogene effekter er observert hos fire arter (rotter, mus, kanin, katt). Hos rhesusaper oppsto det ingen misdannelser med relevans for menneske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol 400
Glyserol
Appelsinsmak
Sukralose
Etylparahydroksibenzoat (E214)
Natriummetylparahydroksibenzoat (E219)
Sitronsyremonohydrat
Trinatriumsitrat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske

20 måneder.

Etter anbrudd

3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold flasken tett lukket (se pkt. 6.6)

6.5 Emballasje (type og innhold)

75 ml ravfarget flaske av type-III glass med forseglet, barnesikret lukking (polypropylen med polyetylen innvendig) som inneholder 60 ml mikstur, oppløsning.

Hver pakning inneholder én flaske, en LDPE flaskeadapter og en 10 ml hvit polypropylen doseringssprøyte (med stor inndeling for hver ml og mindre inndeling for hver 0,25 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering

Alle som håndterer metotreksat skal vaske hender før og etter administrasjon av en dose. For å redusere risikoen for eksponering, skal foresatte og omsorgspersoner bruke engangshansker ved håndtering av metotreksat.

Kontakt med hud og slimhinner må unngås. Dersom metotreksat kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal området vaskes grundig med såpe og vann.

Søl må tørkes opp umiddelbart.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller som ammer skal ikke håndtere metotreksat.

Foresatte, omsorgspersoner og pasienter bør rådes til å oppbevare metotreksat utilgjengelig for barn, helst i et avlåst skap.

Utsiktet inntak kan være dødelig for barn.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlets integritet og redusere risikoen for utilsiktet søl. Vanlig forsiktighet bør utvises ved håndtering av cytostatika.

Bruksanvisning for sprøyten som ligger i pakningen

1. Ta på engangshansker før håndtering.
2. Rist flasken.
3. Ta av flaskekorken og trykk adapteren med fast hånd inn i flaskehalsen.
4. Skyv tuppen av doseringssprøyten inn i hullet på adapteren.
5. Snu flasken opp-ned.
6. Trekk stempelet i sprøyten SAKTE tilbake slik at legemidlet trekkes opp fra flasken og inn i sprøyten inntil det **BREDESTE** delen av det **hvite sprøytstempelet** er på linje med det svarte merket på sprøyten for påkrevet dose. **IKKE mål til den smale tuppen av sprøytstempelet.** Hvis det er luftbobler i sprøyten, gjenta inntil luftboblene forsvinner.
7. Snu flasken tilbake den riktige veien og ta sprøyten forsiktig ut av adapteren ved å holde i sprøytesylindere i stedet for stempelet.
8. Kontroller at dosen i sprøyten er korrekt.
9. Pass på at pasienter er i sittende eller stående stilling før legemidlet blir gitt.
10. Plasser tuppen av sprøyten forsiktig inn i pasientens munn og la tuppen peke mot innsiden av

- kinnet.
11. Trykk stempelet sakte og forsiktig inn for å sprøyte legemidlet mot innsiden av kinnet. IKKE bruk kraft ved inntrykking av stempelet og IKKE sprøyt legemidlet mot ganen eller svelget da det kan medføre kvalningsfølelse. Stempelet bør skyves forsiktig tilbake til utgangsstillingen inntil det klikker på plass.
 12. Fjern sprøyten fra pasientens munn.
 13. Be pasienten om å svelge legemidlet og deretter drikke litt vann. Pass på at det ikke er legemiddel igjen i munnen.
 14. Sett korken på flasken med adapteren fremdeles på plass. Pass på at korken er tett lukket.
 15. Vask sprøyten umiddelbart etter bruk med rennende, varmt såpevann og skyll godt. Sprøyten bør holdes under vann og stempelet trekkes ut og inn flere ganger inntil alle spor av legemiddel er fjernet fra innsiden av sprøyten, også tuppen. Stempelet og sylindren bør deretter tas fra hverandre, og begge skal vaskes grundig i varmt såpevann. De bør deretter skylles grundig i KALDT vann, og overflødig vann bør ristes av før det hele tørres med et rent papirhåndkle. Stempelet og sylindren bør oppbevares i en ren og tørr beholder sammen med legemidlet og settes sammen før neste gangs bruk. Alle deler av sprøyten skal være helt tørre før sprøyten brukes til neste dose.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1172/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH
RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før markedsføring av Jylamvo i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) komme til enighet med nasjonale myndigheter om innhold og format på utdanningsmaterieell, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonskanaler og andre aspekter av utdanningsprogrammet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive og/eller håndtere Jylamvo skal ha tilgang til denne utdanningspakken i hvert medlemsland der Jylamvo skal markedsføres:

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning for helsepersonell

Veiledning for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Merknader om viktigheten av å rapportere bivirkninger

- En uttalelse om ansvaret til forskrivende lege for å beslutte hvilke pasienter som kan være egnet til administrasjon hjemme og/eller selvadministrasjon av Jylamvo. Sammen med hver eneste resept skal helsepersonell veilede pasienten og/eller omsorgspersonen i å måle opp den forskrevne dosen.
- Detaljert beskrivelse av styrken på oppløsningen og dosevolumer for å klargjøre riktig dose av den oral oppløsningen.
- Informasjon om behandling med Jylamvo, oppløsning samt administrasjon og dosering. Leger bør alltid forskrive dosen i mg med tilsvarende i ml, basert på korrekt alder på pasienten.
- Potensiell dødelig overdosering på grunn av medisineringsfeil (ME)
- Årsaker til ME, alvorlighetsgrad og utfall
- Påminnelse om å rådggi pasienten om utilsiktet daglig i stedet for ukentlig dosering ved f.eks. ikke-maligne indikasjoner
- Anbefaling om å overvåke pasientene for tegn og symptomer på overdosering (dette påvirker hovedsakelig det hematopoietiske systemet og det gastrointestinale systemet)
- Håndtering av overdosering (inkludert bruk av kalsiumfolinat og seponering).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1 LEGEMIDLETS NAVN

Jylamvo 2 mg/ml mikstur, oppløsning
metotreksat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml oppløsning inneholder 2 mg metotreksat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E214 og E219.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

60 ml flaske
Flaskeadapter
10 ml doseringssprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Tas som anvist av lege ved bruk av vedlagte doseringssprøyte.
Ristes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Ved artritt og psoriasis skal dette legemidlet tas én gang ukentlig.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: Håndteres med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 3 måneder etter første åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1172/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jylamvo 2 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jylamvo 2 mg/ml mikstur, oppløsning
metotreksat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml oppløsning inneholder 2 mg metotreksat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E214 og E219.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

60 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Tas som anvist av lege ved bruk av vedlagte doseringssprøyte.
Ristes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Ved artritt og psoriasis skal dette legemidlet tas én gang ukentlig.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 3 måneder etter første åpning.
Åpnet dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Therakind (Europe) Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1172/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Jylamvo 2 mg/ml mikstur, oppløsning metotreksat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jylamvo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jylamvo
3. Hvordan du bruker Jylamvo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jylamvo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jylamvo er og hva det brukes mot

Jylamvo er et legemiddel som:

- hemmer veksten av visse celler i kroppen som vokser raskt (et legemiddel mot kreft)
- hemmer uønskede reaksjoner fra kroppens eget immunforsvar (et immunsuppressivt middel)
- har betennelsesdempende effekt

Jylamvo brukes mot:

- følgende revmatiske sykdommer og hudsykdommer:
 - o aktiv revmatoid artritt (leddgikt) hos voksne pasienter
 - o polyartikulære former (hvis fem eller flere ledd er påvirket) for alvorlig, aktiv, juvenil idiopatisk artritt (JIA) hos ungdommer og barn som er 3 år og eldre, når deres respons på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ikke er tilstrekkelig
 - o alvorlig invalidiserende psoriasis hos voksne pasienter som har forsøkt andre behandlinger som fototerapi, PUVA og retinoider, men som ikke har blitt bedre av sykdommen sin
 - o alvorlig psoriasis som også påvirker leddene (psoriasisartritt) hos voksne pasienter
- akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos voksne, ungdommer og barn som er 3 år og eldre.

Du må kontakte lege dersom du ikke føler deg bedre eller hvis du føler deg verre.

2. Hva du må vite før du bruker Jylamvo

Bruk ikke Jylamvo

- dersom du er allergisk overfor metotreksat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon (legen avgjør om nedsettelsen er alvorlig)
- dersom du har nedsatt leverfunksjon
- dersom du har blodsykdommer som benmargshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller betydelig anemi
- dersom du har høyt alkoholforbruk
- dersom du har nedsatt immunforsvar
- dersom du har en alvorlig infeksjon, som tuberkulose og HIV

- dersom du har sår i mage/tarm
- dersom du har en betennelse i slimhinnen i munnen eller sår i munnen
- dersom du er gravid eller ammer (se avsnittet "Graviditet, amming og fertilitet")
- dersom du nylig er vaksinert med en levende vaksine eller skal ha en snart

Advarsler og forsiktighetsregler

Viktig advarsel vedrørende dosering av Jylamvo (metotreksat)

Denne miksturen inneholder 2 mg metotreksat i 1 ml oppløsning, og graderingen på doseringsprøyten er i ml og ikke i mg.

Ved behandling av revmatiske sykdommer eller hudsykdommer (revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt og psoriasis eller psoriasisartritt) skal Jylamvo (metotreksat) tas **kun én gang i uken**.

Å ta for mye av Jylamvo (metotreksat) kan føre til dødsfall.

Les avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget nøye.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål før du bruker dette legemidlet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Jylamvo:

- dersom du har diabetes mellitus som behandles med insulin (sukkersyke)
- dersom du har en inaktiv, langvarig infeksjon (f.eks. tuberkulose, hepatitt B eller C, helvetesild [herpes zoster]) da den kan blusse opp igjen
- dersom du har eller noen gang har hatt lever- eller nyresykdom
- dersom du har problemer med lungefunksjonen
- dersom du er svært overvektig
- dersom du har unormal væskeansamling i buken (ascites) eller rundt lungene (pleural effusjon)
- dersom du er uttørrt (dehydrert) eller lider av tilstander som fører til uttørring (oppkast, diaré, forstoppelse, betennelse i slimhinnen i munnhulen)

Dersom du har hatt problemer med huden etter strålebehandling (stråleindusert dermatitt) eller solbrenthet, kan disse tilstandene komme tilbake etter behandling med metotreksat (recall-reaksjon).

Forstørrede lymfeknuter (lymfomer) kan forekomme hos pasienter som får metotreksat i lave doser, og hvis dette er tilfellet, må behandlingen stoppes.

Det er blitt rapportert om akutt blødning i lungene hos pasienter som bruker metotreksat og som har en underliggende revmatologisk sykdom. Kontakt lege umiddelbart hvis du spytter og hoster opp blod.

Diaré kan være en mulig bivirkning av Jylamvo og krever at behandlingen avbrytes. Dersom du lider av diaré, skal du rådføre deg med legen din.

Visse hjernelidelser (encefalopati/leukoencefalopati) er rapportert hos kreftpasienter som får metotreksat. Slike bivirkninger kan ikke utelukkes når metotreksat brukes mot andre sykdommer.

Hudforandringer på grunn av psoriasis kan bli verre under behandling med metotreksat dersom du blir eksponert for UV-stråling samtidig.

Metotreksat kan midlertidig påvirke sæd- og eggproduksjonen. Metotreksat kan forårsake spontanabort og alvorlige fosterskader. Du og partneren din må derfor unngå å få barn mens du får metotreksat, og i minst seks måneder etter at behandlingen med metotreksat er avsluttet. Se også avsnittet om "Graviditet, amming og fertilitet".

Anbefalte undersøkelser ved oppfølging og forsiktighetsregler:

Selv når metotreksat blir brukt i lave doser, kan alvorlige bivirkninger forekomme. Legen din må foreta undersøkelser og laboratorieprøver for å påvise disse effektene så tidlig som mulig.

Før behandlingen starter:

Før behandlingen starter vil legen ta blodprøver for å sjekke nyre- og leverfunksjonen din. Det kan også være nødvendig å ta et røntgenbilde av brystkassen. Det kan også bli utført andre tester under og

etter behandlingen. Det er viktig å møte opp til avtalt blodprøvetaking.

Dersom resultatet av noen av disse undersøkelsene skulle være unormale, vil behandlingen gjenopptas først når verdiene er normale igjen.

Barn, ungdom og eldre

Barn, ungdom og eldre som får behandling med metotreksat bør ha spesielt grundig medisinsk overvåking for å oppdage viktige bivirkninger raskt.

Dette legemidlet anbefales ikke hos barn under 3 år, siden det ikke er nok erfaringer med denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Jylamvo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler, plantebaserte legemidler eller naturlegemidler. Husk å informere legen om at du behandles med Jylamvo, dersom du får forskrevet et annet legemiddel mens behandlingen pågår.

Det er spesielt viktig at du informerer legen hvis du bruker noen av de følgende legemidlene:

- annen behandling mot revmatoid artritt eller psoriasis, som f.eks. leflunomid, azatioprin (brukes også til å forhindre avstøtning etter organtransplantasjon), sulfasalazin (blir også brukt mot ulcerøs kolitt)
- ciklosporin (til undertrykking av immunsystemet)
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler eller salisylater (legemidler mot smerter og/eller betennelser som f.eks. acetylsalisylsyre, diklofenak, ibuprofen og pyrazol)
- levende vaksiner
- diuretika, som reduserer væskeansamling i kroppen
- legemidler som senker blodsukkernivået, for eksempel metformin
- retinoider (brukes til behandling av psoriasis og andre hudsykdommer)
- legemidler mot epilepsi (brukes mot kramper)
- barbiturater (sovemidler)
- beroligende legemidler
- p-piller
- probenecid (mot urinsyregikt)
- antibiotika
- pyrimetamin (brukes for å forhindre og behandle malaria)
- vitamintilskudd som inneholder folsyre
- protonpumpehemmere (brukes til behandling av alvorlig halsbrann, magesår og noen andre mageproblemer)
- teofyllin (brukes til behandling av pusteproblemer)
- merkaptopurin (brukes til behandling av visse typer leukemi)
- kreftbehandlinger (som f.eks. doksorubicin og prokarbazin under behandling med metotreksat i høye doser)

Inntak av Jylamvo sammen med mat, drikke og alkohol

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat. Når du har tatt dosen din, skal du drikke litt vann og svelge det for å sikre at du får i deg hele dosen, og at det ikke er noe metotreksat igjen i munnen din. Ved behandling med Jylamvo bør du unngå bruk av alkohol, samt overdrevent inntak av kaffe, koffeinholdige drikkevarer eller svart te. Pass også på å drikke mye væske under behandlingen med Jylamvo, fordi dehydrering (for lite væske i kroppen) kan øke bivirkningene av Jylamvo.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Bruk ikke Jylamvo under graviditet med mindre legen din har forskrevet det til kreftbehandling. Metotreksat kan forårsake fødselsskader, gi fosterskader eller forårsake spontanabort. Det er forbundet med misdannelser av hodeskalle, ansikt, hjerte og blodkar, hjerne og armer og ben. Det er derfor svært

viktig at legemidlet ikke gis til gravide kvinner eller kvinnelige pasienter som planlegger å bli gravide med mindre det brukes til kreftbehandling.

Ved bruk hos kvinner i fruktbar alder mot andre sykdommer enn kreft må graviditet utelukkes, f.eks. med en graviditetstest, før behandlingen starter.

Bruk ikke Jylamvo hvis du prøver å bli gravid. Du må unngå å bli gravid mens du tar metotreksat og i minst 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor bruke sikker prevensjon i hele denne perioden (se også avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Dersom du blir gravid under behandling eller mistenker at du er gravid, må du snakke med legen så snart som mulig. Du bør få rådgivning om risikoen for skadelige effekter for barnet under behandlingen.

Dersom du ønsker å bli gravid, bør du rådføre deg med legen, som kan henvise deg til spesialistrådgivning før planlagt oppstart av behandlingen.

Amming

Du må ikke amme under behandlingen, fordi metotreksat går over i morsmelk. Dersom legen som behandler deg mener at behandling med metotreksat er absolutt nødvendig, må du slutte å amme.

Mannlig fertilitet

Den tilgjengelige dokumentasjonen angir ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren tar metotreksat i doser på mindre enn 30 mg (15 ml)/uke. En risiko kan imidlertid ikke utelukkes helt, og det foreligger ingen informasjon om høyere metotreksatdoser. Metotreksat kan være gentoksisk. Det betyr at legemidlet kan forårsake forandringer i arvestoffet. Metotreksat kan påvirke sædproduksjon, og kan forårsake fødselsskader hos barn.

Du bør unngå å gjøre en kvinne gravid eller donere sæd mens du tar metotreksat og i minst 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Siden behandling med metotreksat ved høyere doser som vanligvis brukes ved kreftbehandling kan føre til sterilitet og genetiske mutasjoner, anbefales det at mannlige pasienter som behandles med metotreksatdoser høyere enn 30 mg (15 ml)/uke, undersøker muligheten for oppbevaring av sæd før behandling settes i gang.

Kjøring og bruk av maskiner



Advarsel: Dette legemidlet kan påvirke reaksjonsevnen din og evnen til å kjøre bil.

Under behandling med Jylamvo kan det forekomme bivirkninger som påvirker sentralnervesystemet, som tretthet og perioder med svimmelhet. I noen tilfeller kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner være nedsatt. Dersom du opplever tretthet eller svimmelhet, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Jylamvo inneholder etylparahydroksybenzoat og natriummetylparahydroksybenzoat

Etylparahydroksybenzoat (E214) og natriummetylparahydroksybenzoat (E219) kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

3. Hvordan du bruker Jylamvo

Jylamvo bør kun forskrives av leger som kjenner til de ulike egenskapene til legemidlet og hvordan det virker.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom Jylamvo brukes på feil måte, kan det medføre alvorlige bivirkninger og til og med død.

Varigheten av behandlingen bestemmes av legen som behandler deg. Behandling av aktiv revmatoid artritt, alvorlig juvenil idiopatisk artritt, alvorlig psoriasis og alvorlig psoriasisartritt med Jylamvo er langtidsbehandling.

Anbefalte doser

Legen din vil bestemme hvilken dose med Jylamvo du bør ta i henhold til tilstanden du behandles for, hvor alvorlig den er og din generelle helsetilstand.

Hold deg nøyaktig til denne dosen og følg nøyaktig legens instruksjoner om når du skal ta legemidlet.

Dosering ved revmatiske sykdommer eller hudsykdommer (revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt og psoriasis eller psoriasisartritt)

Ta Jylamvo **kun én gang i uken**. Rådfør deg med legen din om den mest passende ukedagen.

Dosering hos voksne med revmatoid artritt:

Den vanlige startdosen er 7,5 mg (3,75 ml) én gang ukentlig.

Dosering ved psoriasis og psoriasisartritt:

Den vanlige startdosen er 7,5 mg (3,75 ml) én gang ukentlig.

Legen kan øke dosen dersom den anvendte dosen ikke har effekt, men er godt tolerert.

Legen din kan justere dosen slik at den blir tilpasset til deg i henhold til din respons på behandlingen og bivirkninger.

Dosering ved akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ta for sykdommen din og når du skal ta dosen. Hold deg nøyaktig til denne dosen.

Bruk hos barn og ungdom

Legen vil beregne nødvendig dose ut fra barnets kroppsoverflate (m^2), og dosen blir uttrykt som mg/m^2 .

Eldre

På grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon samt lavere folatreserver hos eldre pasienter, bør det gis en relativt lav dose til eldre.

Administrasjonsmåte

Pakningen med Jylamvo inneholder en flaske med kork, en flaskeadapter og en hvit doseringssprøyte.

Bruk alltid den vedlagte sprøyten til å ta dette legemidlet.

Dersom du er en foresatt eller en omsorgsperson som gir legemidlet, skal du alltid vaske hendene før og etter du gir en dose. Tørk opp søl umiddelbart. For å beskytte deg skal du bruke engangshansker ved håndtering av Jylamvo.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller som ammer skal ikke håndtere metotreksat.

Dersom Jylamvo kommer i kontakt med hud, øyne eller nese, skal du vaske det aktuelle området med vann og såpe.

Jylamvo skal inntas gjennom munnen og leveres klar til bruk.

Merk deg at denne miksturen inneholder 2 mg metotreksat i 1 ml oppløsning, og at graderingen på doseringssprøyten er i ml og ikke i mg.

Metotreksat kan tas med eller uten mat. Når du har tatt dosen din, skal du drikke litt vann og svelge det for å sikre at du får i deg hele dosen og at det ikke er noe metotreksat igjen i munnen din.

Når du skal bruke legemidlet, skal du følge instruksjonene nedenfor

1. Ta på engangshansker før håndtering.
2. Rist flasken.
3. Ta av flaskekorken og trykk adapteren med fast hånd inn i flaskehalsen.
4. Skyv tuppen av doseringssprøyten inn i hullet på adapteren.
5. Snu flasken opp-ned.
6. Trekk stempelet i sprøyten SAKTE tilbake slik at legemidlet trekkes opp fra flasken og inn i sprøyten inntil det BREDESTE delen av det hvite sprøytstempelet er på linje med det svarte merket på sprøyten for påkrevet dose. IKKE mål til den smale tuppen av sprøytstempelet. Hvis det er luftbobler i sprøyten, gjenta inntil luftboblene forsvinner.
7. Snu flasken tilbake den riktige veien og ta sprøyten forsiktig ut av adapteren ved å holde i sprøytesylindere i stedet for stempelet.
8. Kontroller at dosen i sprøyten er korrekt.
9. Pass på at pasienten er i sittende eller oppreist stilling.
10. Plasser tuppen av sprøyten forsiktig inn i pasientens munn på den som skal ha legemidlet og la den peke mot innsiden av kinn.
11. Trykk stempelet sakte og forsiktig inn for å sprøyte legemidlet mot innsiden av kinn. IKKE bruk for mye kraft ved inntrykking av stempelet og IKKE sprøyt legemidlet mot ganen eller svelget da det kan medføre kvalningsfølelse. Stempelet bør skyves forsiktig tilbake til utgangsstillingen inntil det klikker på plass.
12. Fjern sprøyten fra pasientens munn.
13. Be pasienten om å svelge legemidlet og deretter drikke litt vann. Pass på at det ikke er legemiddel igjen i munnen.
14. Sett korken på flasken med adapteren fremdeles på plass. Pass på at korken er tett lukket.
15. Vask sprøyten umiddelbart etter bruk med rennende, varmt såpevann og skyll godt. Sprøyten bør holdes under vann og stempelet trekkes ut og inn flere ganger inntil alle spor av legemiddel er fjernet fra innsiden av sprøyten, også tuppen. Stempelet og sylindere bør deretter tas fra hverandre, og begge skal vaskes grundig i varmt såpevann. De bør deretter skylles grundig i KALDT vann, og overflødig vann bør ristes av før det hele tørres med et rent papirhåndkle. Stempelet og sylindere bør oppbevares i en ren og tørr beholder sammen med legemidlet og settes sammen før neste gangs bruk. Det skal sikres at sprøytedelene er helt tørre før sprøyten brukes igjen til neste dose.

Gjenta instruksjonene ovenfor for hver dose slik legen eller apoteket har fortalt deg.

Dersom du tar for mye av Jylamvo

Følg doseringsanbefalingene fra legen din nøye. Du må aldri endre dosen på egen hånd.

Dersom du mistenker at du (eller noen andre) har brukt for mye Jylamvo, må du informere legen din eller kontakte nærmeste akuttmottak umiddelbart. Legen vil avgjøre hvilke tiltak som skal iverksettes.

En overdosering av metotreksat kan forårsake alvorlige reaksjoner. Symptomene på en overdosering kan omfatte en økt blødningstendens eller blødning, uvanlig svakhet, sår i munnen, kvalme, oppkast, svart eller blodig avføring, opphosting eller oppkast av blod som ser ut som kaffe-grut samt nedsatt urinproduksjon. Se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger".

Ta med deg legemiddelpakningen dersom du oppsøker lege eller akuttmottak. Ved overdose er kalsiumfolinat antidot (motgift).

Dersom du har glemt å ta Jylamvo

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett behandlingen slik legen har forskrevet. Spør legen din om råd.

Dersom du avbryter behandling med Jylamvo

Du må ikke ta et opphold i eller avslutte behandlingen med Jylamvo, med mindre du har diskutert dette med legen din. Hvis du mistenker alvorlige bivirkninger, kontakt legen din umiddelbart for å få råd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du plutselig opplever pipende pust, puste vansker, opphovning av øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe (spesielt dersom det rammer hele kroppen).

Alvorlige bivirkninger

Kontakt legen din umiddelbart hvis du merker noen av bivirkningene som er nevnt nedenfor:

- pusteproblemer (symptomene kan være generell sykdomsfølelse; irriterende tørrhoste; kortpustethet, åndenød ved hvile, brystmerter eller feber)
 - spytter eller hoster opp blod*
 - alvorlig avskalling av hud eller blemmedannelse
 - uvanlige blødninger (inkludert oppkast av blod), blåmerker og neseblod
 - kvalme, oppkast, ubehag i magen, kraftig diaré
 - munnsår
 - svart eller tjæreaktig avføring
 - blod i urin eller avføring
 - små, røde flekker på huden
 - feber, sår hals, influensalignende symptomer
 - gulfarging av huden (gulsott) eller mørk urin
 - smerter eller problemer med vannlating
 - tørste og/eller hyppig vannlating
 - anfall (kramper)
 - nedsatt bevissthet
 - tåkesyn eller nedsatt syn
 - alvorlig tretthet (fatigue)
- *er blitt rapportert hos pasienter som bruker metotreksat og som har en underliggende revmatologisk sykdom.

Følgende bivirkninger er også rapportert:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- redusert appetitt, kvalme, oppkast, magesmerter, fordøyelsesproblemer, betennelse og sår i munnen og svelget
- blodprøver som viser forhøyede leverenzzymer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infeksjoner
- nedsatt dannelse av blodceller med nedsatt antall hvite og/eller røde blodceller og/eller blodplater (leukopeni, anemi, trombocytopeni)
- hodepine, tretthet, ørhet
- lungebetennelse (pneumoni) med tørrhoste, kortpustethet og feber
- diaré
- hudutslett, rødhet i huden og kløe.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- lymfom (kul i halsen, lysken eller armhuler med ryggmerter, vekttap og svetting om natten)
- alvorlige allergiske reaksjoner
- diabetes
- depresjon
- svimmelhet, forvirring, anfall

- lungeskade
- sår og blødning i fordøyelseskanalen
- leversykdommer, nedsatt nivå av protein i blodet
- elveblest, hudreaksjoner i sterkt lys, brun misfarging av huden, hårtap, økt antall av revmatoide knuter, helvetesild, smertefull psoriasis, langsom sårtilheling
- smerter i ledd og muskler, benskjørhet (redusert bentetthet)
- nyresykdom, inflammasjon eller sår i blæren (muligens også med blod i urinen), smertefull vannlating
- inflammasjon og sår i skjeden

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- en blodsykdom som er kjennetegnet av meget store røde blodceller (megaloblastisk anemi)
- humørsvingninger
- svakhet ved bevegelser, også bare begrenset til venstre eller høyre side av kroppen
- alvorlige synsforstyrrelser
- inflammasjon i hjertesekken, væskeansamling i hjertesekken
- lavt blodtrykk, blodpropp
- halsbetennelse, åndedrettsstans, astma
- inflammasjon i bukspyttkjertelen, inflammasjon i fordøyelseskanalen, blodig avføring, betent tannkjøtt, fordøyelsesproblemer
- akutt hepatitt (betennelse i leveren)
- misfarging av negler, akne, røde eller lilla flekker på grunn av blødning fra små blodkar
- forverring av psoriasis ved UV-behandling
- hudlesjoner som ligner på solbrenthet eller hudbetennelse etter strålebehandling
- skjelettfrakturer
- nyresvikt, redusert eller manglende urinproduksjon, unormalt elektrolyttnivå i blodet
- nedsatt spermdannelse, menstruasjonsforstyrrelser.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- systemisk virus-, sopp- eller bakterieinfeksjon
- alvorlig svekkelse av benmargsfunksjonen (anemi), leversvikt, hovne kjertler
- lymfoproliferativt syndrom (overdreven vekst av hvite blodceller)
- søvnløshet
- smerter, muskelsvakhet, prikkende følelse i huden, endring av smakssansen (metallsmak), betennelse i hjernebarken som forårsaker lammelse og oppkast, prikkende og stikkende følelse i armer og ben
- svekkede muskelbevegelser ved tale, tale- og språkvansker, søvnløshet eller tretthet, forvirring, uvanlige følelser i kraniet, hevelse av hjernen, ringing i ørene
- røde øyne, skade på netthinnen i øynene
- væskeansamling i lungene, lungeinfeksjon
- blodig oppkast, alvorlige komplikasjoner i fordøyelseskanalen
- leversvikt
- infeksjon rundt fingerneglene, negler som løsner fra neglesengen, byller, utvidelse av små blodkar, skade på blodkar i huden, allergisk inflammasjon av blodkar
- protein i urinen
- nedsatt seksualdrift, ereksjonsproblemer, utflod, manglende fruktbarhet, forstørrede bryster hos menn (gynecomasti)
- feber.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- patologisk endring av den hvite substansen i hjernen (leukoencefalopati)
 - blødning
 - blødning i lungene*
 - knokkelskade i kjeven (sekundært til overdreven vekst av hvite blodceller).
- *er blitt rapportert hos pasienter som bruker metotreksat og som har en underliggende revmatologisk sykdom.

Metotreksat kan redusere antall hvite blodceller og dermed svekke immunforsvaret. Dersom du merker symptomer på infeksjon som f.eks. feber eller en markert forverring av din generelle helsetilstand eller feber med lokale tegn på infeksjon som f.eks. sår hals/betennelse i hals eller munn eller vannlatingsproblemer, skal du umiddelbart oppsøke legen din. Det vil bli tatt en blodprøve for å kontrollere om du har reduksjon av hvite blodceller (agranulocytose). Det er viktig å informere legen om alle legemidlene du tar.

Metotreksat kan forårsake alvorlige (noen ganger livstruende) bivirkninger. Legen din vil derfor utføre undersøkelser for å kontrollere om det er noen endringer av blodet ditt (som f.eks. lavt antall hvite blodceller, lavt antall blodplater, lymfomer), eller i nyre- eller leverfunksjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jylamvo

Oppbevares utilgjengelig for barn, helst i et avlåst skap. Utsiktet inntak kan være dødelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold flasken tett lukket for å forhindre nedbrytning av legemidlet og redusere risikoen for utilsiktet søl.

Kast alt ubrukt legemiddel 3 måneder etter første åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Alt ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler. Rådfør deg med apoteket.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jylamvo

Virkestoff er metotreksat. Én ml oppløsning inneholder 2 mg metotreksat.

Andre innholdsstoffer er: makrogol 400, glyserol, appelsinsmak, sukralose, etylparahydroksybenzoat (E214), natriummetylparahydroksybenzoat (E219), sitronsyre, trinatriumsitrat, rensert vann. Se avsnitt 2 "Jylamvo inneholder etylparahydroksybenzoat og natriummetylparahydroksybenzoat".

Hvordan Jylamvo ser ut og innholdet i pakningen

Jylamvo er en klar, gul oppløsning. Den leveres i en brun glassflaske som inneholder 60 ml oppløsning og er lukket med en barnesikret lukking. Hver pakning inneholder en flaske, en flaskeadapter og en hvit doseringssprøyte.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

D07 PW4F
Irland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>