

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jylamvo 2 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 2 mg metotreksaati.

Teadaolevat toimet omavad abiained

1 ml lahust sisaldab 2 mg metüülhüdrosübensoaati (naatriumisoolana) ja 0,2 mg etüülhüdrosübensoaati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jylamvo on ette nähtud kasutamiseks järgmistel näidustustel.

Reumaatilised haigused ja nahahaigused

- Aktiivne reumatoidartriit täiskasvanud patsientidel.
- Aktiivse raske juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriitilised vormid noorukitel ning vähemalt 3-aastastel lastel, kelle ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele oli ebapiisav.
- Raske refraktaarne invaliidistav psoriaas, mis ei allu piisavalt teistele raviviisidele, nagu valgusravi, psoraleen, ultraviolet A kiirgusravi (PUVA-ravi) ja retinoidid, ning raske psoriaatiline artriit täiskasvanutel.

Onkoloogilised haigused

- Ägeda lümfoblastse leukeemia säilitusravi täiskasvanutel, noorukitel ning vähemalt 3-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metotreksaati võib määrata ainult metotreksaadi kasutamises kogenud ja metotreksaadiga ravimise riske täielikult mõistev arst.

Annustamine

Reumaatilised haigused ja nahahaigused

Tähtis hoiatus Jylamvo (metotreksaadi) annustamise kohta

Reumaatiliste haiguste või nahahaiguste raviks tohib Jylamvot (metotreksaati) manustada **ainult üks kord nädalas**. Jylamvo (metotreksaadi) vale annustamine võib põhjustada tõsiseid, sealhulgas surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Palun lugege väga tähelepanelikult seda ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku.

Ravi määramisel peab arst veenduma, et patsiendid või nende hooldajad on suutelised kinni pidama üks kord nädalas annustamisskeemist.

Arst peab märkima ravimi võtmise päeva retseptile.

Annus ja ravi kestus määratakse individuaalselt sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist ja metotreksaadi talutavusest. Aktiivse reumatoidartriidi, raske juveniilse idiopaatilise artriidi, raske psoriaasi ja psoriaatilise artriidi ravi on pikaajaline.

Nädalast annust 25 mg (12,5 ml) ei tohi ületada. Annused, mis on suuremad kui 20 mg (10 ml) nädalas, võivad oluliselt suurendada toksilisust, eelkõige luuüdi pärssimist.

Samal ajal on soovitatav võtta kaks korda nädalas 5 mg foolhapet (v.a metotreksaadi võtmise päevadel).

Reumatoidartriidiga täiskasvanute annused

Soovitatav algannus on 7,5 mg (3,75 ml) metotreksaati üks kord nädalas.

Sõltuvalt individuaalsest haiguse aktiivsusest ja metotreksaadi talutavusest tohib seejärel annust 2,5 mg (1,25 ml) võrra nädalas järk-järgult suurendada.

Ravivastust võib tavaliselt oodata 4...8 nädala pärast.

Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada väikseima efektiivse säilitusannuseni.

Ravi lõpetamisel võivad sümptomid taastekkida.

Juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriitiliste vormidega laste ja noorukite annused

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid tuleb alati suunata laste/noorukite ravile spetsialiseerunud reumatoloogiaosakonda.

Soovitatav annus on 10...15 mg (5...7,5 ml) m² kehapindala kohta/nädalas. Ravile raskesti alluvatel juhtudel tohib nädalast annust suurendada 20 mg-ni (10 ml-ni) m² kehapindala kohta nädalas. Annuse suurendamisel tuleb patsienti sagedamini jälgida.

Psoriaasi raskekujuliste vormidega täiskasvanute ja psoriaatilise artriidiga täiskasvanute annused

Üks nädal enne ravi alustamist on soovitatav manustada testannus 2,5...5 mg (1,25...2,5 ml), et teha kindlaks võimalikud varased kõrvaltoimed.

Kui ühe nädala möödudes on asjakohaste laborianalüüside vastused normi piires, võib ravi alustada. Soovitatav algannus on 7,5 mg (3,75 ml) metotreksaati üks kord nädalas. Annust tohib vähehaaval suurendada, kuid üldjuhul ei tohi see ületada metotreksaadi nädalast annust 25 mg. Tavaline annus on 10 mg...25 mg (5 ml...12,5 ml), manustatuna kord nädalas. Annustega, mis ületavad 20 mg (10 ml) nädalas, võib kaasneda toksilisuse oluline suurenemine, eelkõige luuüdi supressioon.

Ravivastust võib tavaliselt oodata 4...8 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada väikseima efektiivse säilitusannuseni.

Onkoloogilised haigused

Ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientide annused

Metotreksaadi väikeseid annuseid kasutatakse ägeda lümfoblastse leukeemia säilitusravis 3-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel kompleksetes keemiaravi skeemides kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste ravimitega. Ravi peab järgima kehtivaid ravijuhiseid.

Tavapärased üksikannused jäävad vahemikku 20...40 mg (10...20 ml) m² kehapindala kohta.

Kui metotreksaati manustatakse kombinatsioonis keemiaravi skeemidega, siis tuleb annustamisel võtta arvesse kattuvat toksilisust teiste keemiaravi skeemi kuuluvate ravimpreparaatidega.

Suuremaid annuseid tuleb manustada parenteraalselt.

Lapsed

Lastel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatusega. Ravis tuleb järgida laste jaoks käesoleval ajal heakskiidetud raviskeeme (vt lõik 4.4).

Annused põhinevad tavaliselt patsiendi kehapindalal ja säilitusravi on tavaliselt pikaajaline ravi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Reumatoidartriidi, juveniilse artriidi, psoriaasi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel tuleb annust alljärgnevalt kohandada. Onkoloogiliste haiguste korral tuleb järgida heakskiidetud raviskeemide kohta kehtivaid soovitusi.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	% manustatavast annusest
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvot ei tohi manustada.

Maksakahjustus

Olemasoleva või varasema maksahaigusega, eriti alkoholist tingitud makshaigusega patsientidel tuleb metotreksaadi manustamisel olla äärmiselt ettevaatlik või metotreksaati pigem mitte kasutada. Metotreksaat on vastunäidustatud, kui bilirubiinisaldus on >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Alla 3-aastastel lastel ei soovitata kasutada ebapiisavate andmete tõttu ravi tõhususe ja ohutuse kohta selles vanusegrupis.

Eakad

Eakatel (65-aastased ja vanemad) patsientidel tuleb halvenenud neeru- ja maksafunktsiooni ning vanusest tingitud väikeste foolhappevarude tõttu kaaluda annuse vähendamist. Peale selle on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse võimalike varaste nähtude suhtes (vt lõigud 4.4, 4.5, 4.8 ja 5.2).

Patoloogilise vedelikukogunemisega (pleuraefusioon, astsiit) patsiendid

Et metotreksaadi poolväärtusaeg võib patoloogilise vedelikukogunemisega patsientidel olla neli korda pikem, võib olla vaja vähendada metotreksaadi annust ja mõnel juhul isegi lõpetada metotreksaadi kasutamine (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Annuse vähendamise üle tuleb otsustada juhtumipõhiselt.

Manustamisviis

Jylamvo on ette nähtud ainult suukaudseks kasutamiseks.

Ravimpreparaati tohib võtta koos toiduga või ilma.

Ravimilahus on kasutusvalmis ja seda tuleb võtta koos vähesse veekogusega, et eemaldada suuõõnest

metotreksaadi jäägid.

Määratud annuse täpselt väljamõõtmiseks on pakendis 10 ml annustamissüstal (vt pakendi infoleht).

Kui ravimi suukaudne manustamine ei ole efektiivne, on näidustatud parenteraalse ravimvormi kasutamine. Selleks sobib metotreksaadi lihasesisene või nahaalune manustamine ja see on soovitatav patsientidele, kellel metotreksaadi suukaudsest ravimvormist piisavalt ei imendu või kes ei talu suukaudset manustamist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Maksakahjustus (bilirubiinisaldus >5 mg/dl (85,5 µmol/l), vt lõik 4.2)
- Alkoholi kuritarvitamine
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min, vt lõik 4.2)
- Olemasolevad verehäired, nagu luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või oluline aneemia
- Immuunpuudulikkus
- Ägedad või kroonilised rasked infektsioonid, näiteks tuberkuloos ja HIV
- Stomatiit, suuõõne haavandid ja teadaolevad aktiivsed seedetrakti haavandid
- Imetamine (vt lõik 4.6)
- Samaaegne vaktsineerimine elusvaktsiinidega

Täiendavalt mitteonkoloogilistel näidustustel

- Rasedus (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suukaudse lahuse igas milliliitris sisaldub 2 mg metotreksaati; annustatava ravimi koguse määramisel tuleb olla hoolikas, sest annustamissüstla mõõteskaalal on milliliitrid, mitte milligrammid. Reumaatiliste haiguste või nahahaigustega patsientidele tuleb selgesõnaliselt öelda, et ravimit tuleb võtta üks kord nädalas, mitte iga päev. Metotreksaadi ebaõige kasutamine võib põhjustada raskeid või isegi surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Meditsiinipersonalile ja patsientidele tuleb anda selged juhised.

Arst peab märkima ravimi võtmise päeva retseptile.

Arst peab veenduma, et patsiendid mõistavad, et Jylamvot (metotreksaati) tohib võtta ainult üks kord nädalas.

Patsientidele tuleb anda juhiseid selle kohta, kui tähtis on võtta ravimit üks kord nädalas.

Patsiente tuleb ravi ajal kohaselt jälgida, et võimalikke toksilisi toimeid või kõrvaltoimeid saaks võimalikult kiiresti avastada ja hinnata.

Seetõttu tohib metotreksaati manustada üksnes arst, kellel on antimetaboliitide kasutamise teadmised ja kogemused, või ravi peab toimuma sellise arsti järelevalve all.

Eriti hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kes on saanud varem kiiritusravi (eelkõige vaagnapiirkonna kiiritusravi), kellel on vereloomesüsteemi funktsiooni kahjustus (näiteks pärast varasemat kiiritus- või keemiaravi), samuti halvas üldseisundis ja kõrges vanuses patsiente ning väikelapsi.

Arvestades raskete või isegi surmaga lõppeda võivate toksiliste reaktsioonide tekkevõimalust, peab raviarst patsiente põhjalikult teavitama võimalikest riskidest (sealhulgas toksilisuse varastest nähtudest ja sümptomitest) ning soovitatavatest ohutusmeetmetest. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti kohe, kui neil ilmnevad üleannustamise mis tahes sümptomid, ja et üleannustamise sümptomeid tuleb jälgida (sealhulgas regulaarsete laboratoorsete analüüsidega).

Annused, mis on suuremad kui 20 mg (10 ml) nädalas, võivad oluliselt suurendada toksilisust, eelkõige luuüdi pärssimist.

Metotreksaadi aeglustunud eritumise tõttu neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb selliste patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik ja kasutada tohib üksnes metotreksaadi väikeseid annuseid

(vt lõik 4.2).

Metotrektsaadi manustamisel olemasoleva või varasema maksahaigusega, eriti alkoholist tingitud makshaigusega patsientidele tuleb olla äärmiselt ettevaatlik või üldse hoiduda metotrektsaadi kasutamisest.

Fertiilsus

On leitud, et metotrektsaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist viljakuse vähenemist, oligospermiat, menstruaaltsüklihäireid ja amenorröad, kahjustades manustamise ajal spermatogeneesi ja ovogeneesi. Nimetatud toimed näivad ravi katkestamisel pöörduvat.

Teratogeensus – oht reproduktiivsusele

Metotrektsaat põhjustab inimestel embrüotoksilisust, aborte ja loote väärarenguid. Seetõttu tuleb viljakas eas naissoost patsientidega arutada võimalikku toimet reproduktiivsusele, raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute riski (vt lõik 4.6).

Mitteonkoloogilistel näidustustel tuleb rasedus välistada enne Jylamvo kasutamist. Fertiilses eas naiste ravimisel tuleb ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kontratseptsiooni nõuanded meestele vt lõik 4.6.

Soovitavad uuringud ja ohutusmeetmed

Enne ravi alustamist ja ravi taasalustamisel pärast taastumisperioodi

Vererakkude arv koos leukotsüütide valemiga ja trombotsüütide arvuga, maksaensüümid, bilirubiin, seerumi albumiin, rindkere röntgenuuring ja neerufunktsiooni testid. Kliinilise näidustuse korral tuleb välistada tuberkuloosi ning B- ja C-hepatiidi esinemine.

Ravi ajal

Allpool nimetatud analüüsid tuleb teha üks kord nädalas esimesel kahel ravinädalal, edasi iga kahe nädala tagant ühe kuu vältel ning seejärel vähemalt üks kord kuus järgmise 6 kuu vältel, sõltuvalt leukotsüütide arvust ja patsientide seisundist, ning edasi vähemalt iga 3 kuu tagant.

Metotrektsaadi annuse suurendamisel tuleb kaaluda sagedamat jälgimist. Eelkõige tuleb toksilisuse varaste nähtude suhtes sageli jälgida eakaid patsiente (vt lõik 4.2).

- Suuõõne ja kurgu uurimine limaskestade muutuste suhtes.
- Vererakkude arv koos leukotsüütide valemiga ja trombotsüütide arvuga. Metotrektsaadi põhjustatud vereloomesüsteemi pärssimine võib tekkida järsku ja ka ohutuks peetavate annuste kasutamisel. Leukotsüütide või trombotsüütide arvu olulise vähenemise korral tuleb ravi kohe katkestada ja alustada sobiva toetava raviga. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti kõigist nähtudest ja sümptomitest, mis võivad viidata infektsioonile. Patsientidel, kes kasutavad samal ajal hematotoksilisi ravimpreparaate (näiteks leflunomiid), tuleb sageli kontrollida vererakkude ja trombotsüütide arvu.
- Maksafunktsiooni testid
Ravi ei tohi alustada või see tuleb katkestada, kui maksafunktsiooni analüüsides, teistes maksafibroosi mitteinvasiivsetes uuringutes või maksa biopsiates on püsivad või olulised kõrvalekalded.

Patsientidel on sagedusega 13...20% esinenud transaminaaside aktiivsuse ajutist tõusu kuni kaks või kolm korda üle normi ülemise piiri. Maksaensüümide aktiivsuse püsiv tõus ja/või seerumi albumiinitaseme langus võib viidata raskele hepatotoksilisusele. Maksaensüümide aktiivsuse püsiva tõusu korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Histoloogilistele muutustele, fibroosile ja harvemini maksatsirroosile ei pruugi eelneda

kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid. Tsiirroosi korral on esinenud juhtumeid, mille puhul transaminaaside aktiivsus on olnud normaalne. Seetõttu tuleb lisaks maksafunktsiooni analüüsidele kaaluda maksa seisundi jälgimiseks ka mitteinvasiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist. Maksa biopsiat kaaluda patsiendipõhiselt, võttes arvesse patsiendi kaasuvaid haigusi, anamneesi ja biopsiaga seotud riske. Hepatotoksilisuse riskitegurite hulka kuuluvad varasem liigne alkoholitarbimine, püsiv maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksahaigus anamneesis, pärilikud maksahaigused perekonnaanamneesis, suhkurtõbi, rasvumine ja varasem kokkupuude hepatotoksiliste ravimite või kemikaalidega ning pikaajaline ravi metotreksaadiga.

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi manustada täiendavaid hepatotoksilisi ravimeid, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Vältida alkoholi tarbimist (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Patsiente, kes võtavad samal ajal muid hepatotoksilisi ravimeid, tuleb maksaensüümide aktiivsuse suhtes hoolikamalt jälgida.

Insuliinsõltuva diabeediga patsientide puhul tuleb olla eriti ettevaatlik, sest metotreksaadiga ravi ajal tekkis üksikjuhtudel maksatsirroos ilma transaminaaside aktiivsuse suurenemiseta.

- Neerufunktsiooni tuleb jälgida neerufunktsiooni testide ja uriinianalüüsides abil. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemise korral tuleb metotreksaadi annust vähendada. Kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei tohi metotreksaatravi kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Ravi metotreksaadi keskmiste ja suurte annustega ei tohi alustada juhul, kui uriini pH väärtused on alla 7,0. Uriini reaktsiooni aluselisust tuleb kontrollida korduva pH seirega (pH väärtus peab olema $\geq 6,8$) vähemalt esimese 24 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamise alustamist.

- Hingamisteede uurimine – patsiente tuleb jälgida kopsufunktsiooni häirete sümptomite suhtes ja vajaduse korral teha kopsufunktsiooni testid. Kopsudega seotud sümptomid (eelkõige kuiv rögaerituseta köha) või mittespetsiifiline pneumoniit, mis tekivad ravi ajal metotreksaadiga, võivad olla ohtliku kopsukahjustuse nähtudeks ning nõuda ravi katkestamist ja hoolikat jälgimist. Kuigi kliiniline pilt võib varieeruda, esinevad tavaliselt metotreksaadist tingitud kopsuhaigustega patsientidel palavik, köha, hingeldus või hüpokseemia. Infektsiooni esinemise välistamiseks võib teha rindkere röntgenuuringu. Võib tekkida äge või krooniline interstitsiaalne pneumoonia, sageli koos eosinofiiliaga veres, ja sellega seoses on teatatud ka surmajuhtudest. Patsiente tuleb teavitada pneumoonia riskidest ja soovitada võtta kohe ühendust arstiga, kui neil tekib püsiv köha või püsiv hingeldus.

Peale selle on metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sellega seotud näidustustel teatatud kopsualveoolide verejooksu juhtudest. See võib olla seotud vaskuliidi ja muude kaasuvate haigustega. Kopsualveoolide verejooksu kahtlusel peab diagnoosi kinnitamiseks kohe tegema uuringud.

Kopsusümptomitega patsientidel tuleb ravi metotreksaadiga katkestada ning teha kohesed uuringud (sealhulgas rindkere röntgenuuring), et välistada infektsiooni ja kasvaja esinemise võimalus. Kui kahtlustatakse metotreksaadi põhjustatud kopsuhaigust, tuleb alustada ravi kortikosteroididega ja ravi metotreksaadiga ei tohi taas alustada.

Kopsusümptomite korral on vajalik kiire diagnoosimine ja metotreksaatravi katkestamine. Metotreksaadi põhjustatud kopsuhaigus, näiteks pneumoniit, võib tekkida ägedalt ja ükskõik millal ravi ajal, ei möödu alati täielikult ning võib tekkida mis tahes annuste kasutamisel (sealhulgas ka nii väikeste annustega nagu 7,5 mg (3,75 ml) nädalas).

Metotreksaadiga võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid, sealhulgas *Pneumocystis jiroveci* põhjustatud pneumoonia, mis võib lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekivad kopsusümptomid, siis tuleb alati arvestada *Pneumocystis jiroveci* põhjustatud pneumoonia esinemise võimalusega.

Eriti ettevaatlik tuleb olla kopsufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel.

Suur ettevaatus on samuti vajalik inaktiivsete krooniliste infektsioonide esinemisel (nagu võõtohat, tuberkuloos, B- või C-hepatiit), sest ravi korral metotreksaadiga võivad need infektsioonid aktiveeruda.

Neerukahjustus ja neerukahjustuse riskiga patsiendid

Et metotreksaat eritatakse peamiselt neerude kaudu, siis võib neerufunktsiooni kahjustus põhjustada ravimi kontsentratsiooni suurenemist organismis, mis võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid. Neerufunktsiooni kahjustuse võimaluse korral (näiteks eakatel) tuleb patsiente sagedamini jälgida. See kehtib eriti juhul, kui samal ajal kasutatakse ravimeid, mis mõjutavad metotreksaadi eritumist või võivad kahjustada neerusid (näiteks MSPVA-d) või vereloomet.

Kui esinevad riskitegurid, näiteks neerufunktsiooni häired, sealhulgas kerge ja mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus, siis ei ole metotreksaadi samaaegne manustamine koos MSPVA-dega soovitatav. Dehüdratsioon võib samuti suurendada metotreksaadi toksilisust (vt neerufunktsiooni jälgimine).

Immuunsüsteemi häired

Immuunsüsteemile avalduva toime tõttu võib metotreksaat halvendada immuunvastust vaktsineerimisele ja mõjutada immunoloogiliste testide tulemusi. Metotreksaatravi ajal ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega.

Pahaloomulised lümfoomid

Patsientidel, keda ravitakse metotreksaadi väikeste annustega, võivad tekkida pahaloomulised lümfoomid; sellisel juhul tuleb ravi lõpetada. Kui lümfoom iseenesest ei taandarene, tuleb alustada tsütotoksilist ravi.

Pleuraefusioon või astsiit

Pleuraefusioon või astsiit tuleb drenida enne metotreksaatravi alustamist (vt lõik 4.2).

Seisundid, mis põhjustavad dehüdratsiooni, näiteks oksendamine, kõhulahtisus või stomatiit

Seisundid, mis põhjustavad dehüdratsiooni, nagu oksendamine, kõhulahtisus või stomatiit, suurendavad metotreksaadi toksilisust toimeaine sisalduse suurenemise tõttu. Sellisel juhul tuleb ravi metotreksaadiga katkestada dehüdratsiooni sümptomite möödumiseni.

Oluline on avastada metotreksaadi sisalduse suurenemine esimese 48 tunni vältel, sest vastasel juhul võib tekkida pöördumatu metotreksaadi toksilisus.

Kõhulahtisus ja haavandiline stomatiit võivad olla toksilisuse ilmingud ja nõuavad ravi katkestamist, sest vastasel juhul võib tekkida hemorraagiline enteriit ja surm sooleperforatsiooni tõttu. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib veriokse, tumeda värvusega roe või veriroe.

Foolhappe täiendav manustamine

Metotreksaadi ägeda toksilisuse korral võivad patsiendid vajada ravi foolhappega. Reumatoidartriidi või psoriaasiga patsientidel võib foolhappe või foliinhappe täiendav manustamine vähendada metotreksaadi toksilisust, näiteks seedetrakti sümptomid, stomatiit, alopeetsia ja maksaensüümide sisalduse suurenemine.

Enne foolhappe täiendavat manustamist on soovitatav kontrollida vitamiin B₁₂ sisaldust, eelkõige üle 50-aastastel täiskasvanutel, sest foolhape võib maskeerida vitamiin B₁₂ puudust.

Vitamiinipreparaadid

Vitamiinipreparaadid või muud tooted, mis sisaldavad foolhapet, foliinhapet või nende derivaate, võivad vähendada metotreksaadi efektiivsust (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Valgustundlikkus

Mõnedel metotreksaati tarvitavatel inimestel on täheldatud tugeva päikesepõletusena väljenduvat valgustundlikkusreaktsiooni (vt lõik 4.8). Kokkupuudet tugeva päikesevalguse või UV-kiirgusega tuleb vältida, välja arvatud juhul kui selleks on meditsiiniline näidustus. Patsiendid peavad enda tugeva päikesevalguse eest kaitsmiseks kasutama piisavat päikesekaitset.

Metotreksaatravi ajal võivad taastekkida kiiritusravist tingitud dermatiit ja päikesepõletus (nn esilekutsutud reaktsioonid). Psoriaatilised haiguskolded võivad samaaegse ultraviolettkiirguse ja metotreksaadi kasutamise tõttu halveneda.

Nahatoksilisus

Pärast metotreksaadi ühekordset või korduvat manustamist on teatatud rasketest, mõnel juhul ka surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas epidermise toksiline nekrolüüs (Lyelli sündroom) või Stevensi-Johnsoni sündroom.

Entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia

Et metotreksaadiga ravitud vähipatsientidel on teatatud entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia juhtudest, ei saa seda välistada ka patsientidel, keda ravitakse metotreksaadiga näidustustel, mis ei ole seotud vähiga.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Metotreksaadiga (enamasti kombinatsioonis teiste immunosupressantidega) ravitavatel patsientidel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. PML võib lõppeda surmaga ja seda tuleb arvestada diferentsiaaldiagnostikas immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel neuroloogilised sümptomid taastekivad või süvenevad.

Hoiatused abiainetete kohta

See ravim sisaldab naatriummetüülparahüdroksübensoaati (E219) ja etüülparahüdroksübensoaati (E214). Need võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi allergilisi reaktsioone).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metotreksaadi väikeseid annuseid kasutavatel patsientidel tuleb arvestada MSPVA-de ja metotreksaadi koostoime riski, eelkõige neerufunktsiooni kahjustuse korral. Kui kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb jälgida vererakkude arvu ja neerufunktsiooni. Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui MSPVA-sid ja metotreksaati manustatakse alla 24-tunnise vahega, sest sellisel juhul võib metotreksaadi plasmasisaldus suureneja ning toksilisus tugevneda. Uuringud katseloomadel on näidanud, et MSPVA-de, sealhulgas salitsüülhappe manustamine vähendas metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ja võimendas vastavalt selle toksilist toimet. Seevastu kliinilistes uuringutes, kus reumatoidartriidiga patsientidele manustati samal ajal MSPVA-sid ja salitsüülhapet, ei täheldatud kõrvaltoimete sagenemist. Metotreksaadi väikeste annuste kasutamisel võib reumatoidartriidi ravi kõnealuste ravimpreparaatidega jätkata, aga vajalik on hoolikas meditsiiniline jälgimine.

Patsiente, kes võtavad metotreksaatravi ajal ravimpreparaate, mis võivad olla maksatoksilised (näiteks leflunomiid, asatiopriin, sulfasalasiin ja retinoidid), tuleb hoolikalt jälgida maksatoksilisuse tugevnemise suhtes. Ravi ajal metotreksaadiga tuleb vältida alkoholi tarvitamist (vt lõik 4.4).

Regulaarne alkoholitarbimine ja teiste maksatoksiliste ravimpreparaatide samaaegne manustamine suurendab metotreksaadi maksatoksiliste kõrvaltoimete tekkevõimalust.

Teiste hematotoksiliste ravimpreparaatide samaaegne manustamine suurendab metotreksaadi raskete hematoloogiliste kõrvaltoimete tekke tõenäosust. Metamisooli ja metotreksaadi samaaegne manustamine võib suurendada metotreksaadi hematotoksilist toimet, eriti eakatel patsientidel. Seetõttu tuleks samaaegset manustamist vältida.

Arvestada tuleb farmakokineetiliste koostoimetega metotreksaadi, krambivastaste ravimite (metotreksaadisalduse vähenemine seerumis) ja 5-fluoruratsiili (5-fluoruratsiili poolväärtusaja pikenemine) vahel.

Salitsülaadid, fenüülbutasoon, difenüülhüdantoin (= fenütoiin), barbituraadid, trankvillisaatorid, suukaudsed kontratseptiivid, tetratsükliinid, amidopüriini derivaadid, sulfoonamiidid, tiasiiddiureetikumid, suukaudsed diabeediravimid, doksorubitsiin ja p-aminobensoehape takistavad metotreksaadi seerumi albumiiniga seondumist ning suurendavad seeläbi metotreksaadi biosaadavust ja toksilisust (kaudne annuse suurenemine).

Probenetsiidid ja nõrgad orgaanilised happed võivad samuti vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ja seeläbi põhjustada annuse suurenemist.

Antibiootikumid, nagu penitsilliinid, glükopeptiidid, sulfoonamiidid, tsiprofloksatsiin ja tsefalotiin võivad üksikjuhtudel samuti vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit, mille tagajärjeks võib olla seerumi metotreksaadi kontsentratsiooni suurenemine, millega võivad kaasneda hematoloogiline ja seedetrakti toksilisus.

Suukaudsed antibiootikumid, näiteks tetratsükliinid, klooramfenikool ja seedetraktist mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid, võivad vähendada metotreksaadi imendumist seedetraktist või takistada selle enterohepaatilist ringlust seedetrakti flora pärssimise või bakterite ainevahetuse mahasurumise teel.

Kui patsient saab (või on saanud) ravimpreparaate, mis võivad avaldada kahjulikku mõju luudile (näiteks sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool, klooramfenikool, pürimetamiin), tuleb arvestada vereloomehäirete tekkevõimalusega.

Samaaegne ravimpreparaatide kasutamine, mis võivad põhjustada foolhappe puudust (näiteks sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool), võib suurendada metotreksaadi toksilisust. Seetõttu tuleb olla eriti ettevaatlik patsientidega, kellel on foolhappe puudus.

Teisalt võib foolhapet sisaldavate ravimpreparaatide või foolhapet või selle derivatiive sisaldavate vitamiinipreparaatide samaaegne manustamine koos metotreksaadiga vähendada metotreksaadi efektiivsust.

Metotreksaadi ja sulfasalasiini kombinatsioon võib tugevdada metotreksaadi toimet, sest sulfasalasiin pärssib foolhappe sünteesi. See võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski, kuigi mitmetes uuringutes täheldati sellist toimet vaid üksikudel patsientidel.

Tsüklosporiin võib suurendada metotreksaadi efektiivsust ja toksilisust. Nende ravimite kombinatsiooni kasutamisel on immuunsüsteemi ülemäärase pärssimise oht koos lümfoproliferatsiooni ohuga.

Dilämmastikoksiidi kasutamine võimendab metotreksaadi toimet folaatide ainevahetusele, suurendades toksilisust, mille tulemusel võivad tekkida nähud, nagu äge prognoosimatu müelosupressioon ja stomatiit ning intratekaalse manustamise korral ägenenud raske prognoosimatu neurotoksilisus. Ehkki seda toimet saab vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi kooskasutamist vältida.

Samaaegne prootonpumba inhibiitorite, nagu omeprasooli või pantoprasooli manustamine võib põhjustada koostoimeid: näiteks on metotreksaadi ja omeprasooli samaaegsel manustamisel täheldatud metotreksaadi renaalse eritumise aeglustumist. Ühel juhul, kui metotreksaati kombineeriti pantoprasooliga, vähenes metaboliidi 7-hüdroksümetotreksaadi eritumine ning tekkisid lihasvalu ja värisemine.

Prokarbasiini manustamine suureannuselise metotreksaatravi ajal suurendab neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriski.

Ravi ajal metotreksaadiga tuleb vältida ülemäära kofeiini või teofüllüüni sisaldavate jookide (kohv, kofeiini sisaldavad joogid, must tee) tarbimist, sest see võib nõrgendada metotreksaadi toimet tulenevalt metotreksaadi ja metüülksantiinide võimalikust koostoimest adenosüüli retseptoritel.

Kombineeritud ravi metotrektsaadi ja leflunomiidiga võib suurendada pantsütopeeniat tekkeriski.

Eelkõige just ortopeedilistel operatsioonidel, kus esineb suur infektsioonirisk, tuleb metotrektsaadi ja immunomodulaatorite kombineeritud kasutamisse suhtuda ettevaatusega.

Kolestüramiin võib enterohepaatilise ringluse takistamise teel suurendada metotrektsaadi mitterenaalset eritumist.

Metotrektsaadi kombineerimisel teiste tsütostaatiliste ravimitega tuleb arvestada metotrektsaadi kliirensi aeglustumise võimalusega.

Kiiritusravi metotrektsaadi kasutamise ajal võib suurendada pehmete kudede või luu nekroosi riski.

Metotrektsaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit. Seetõttu tuleb samaaegse ravi korral metotrektsaadiga jälgida teofüllüüni seerumikontsentratsioone.

Merkaptopuriini ja metotrektsaadi samaaegne manustamine võib suurendada merkaptopuriini biosaadavust, tõenäoliselt tulenevalt merkaptopuriini ainevahetuse pärssimisest.

Immuunsüsteemile avalduva toime tõttu võib metotrektsaat muuta vaktsineerimise edukuse testi tulemusi (immunoloogilised protseduurid immuunreaktsiooni hindamiseks). Ravi ajal metotrektsaadiga tuleb vältida vaktsineerimist elusvaktsiinidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi rasestuda metotrektsaatravi ajal ning metotrektsaatravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi teavitada metotrektsaadiga seostatud väärasegude riskist ning olemasolev rasedus asjakohaste meetmetega (nt rasedustest). Ravi ajal tuleb rasedustest korrata lähtuvalt kliinilisest vajadusest (nt pärast pausi rasestumisvastaste vahendite kasutamises). Fertiilses eas naisi tuleb nõustada raseduse ennetamise ja planeerimise osas.

Rasestumisvastased meetmed meestel

Ei ole teada, kas seemnevedelikus leidub metotrektsaati. Loomkatsetes on tuvastatud metotrektsaadi genotoksiline toime, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski spermarakkudele. Piiratud kliinilised andmed ei anna alust arvata, et väärasegude või raseduse katkemise risk suureneks pärast isapoolset kokkupuudet väikeses annuses metotrektsaadiga (vähem kui 30 mg [15 ml] nädalas). Suuremate annuste korral ei ole isapoolse kokkupuute järgse väärasegude või raseduse katkemise riski hindamiseks piisavalt andmeid.

Ettevaatusabinõuna soovitatakse seksuaalselt aktiivsetel meessoost patsientidel või nende naissoost partneritel kasutada usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid meessoost patsiendi ravi ajal ning vähemalt 3 kuu vältel pärast metotrektsaatravi lõpetamist. Mehed ei tohi metotrektsaatravi ajal ja vähemalt 3 kuu vältel pärast ravi lõpetamist olla spermadoonorid.

Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotrektsaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui rasestumine toimub metotrektsaatravi ajal või kuni kuus kuud pärast selle lõpetamist, tuleb anda meditsiinilist nõu raviga seotud kahjuliku toime riski kohta lootele ning loote normaalse arengu kinnitamiseks tuleb teha ultraheliuuringuid. Katseloomadel tehtud uuringutes on näidatud metotrektsaadi reproduktiivtoksisust, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On näidatud, et metotrektsaat on inimestel teratogeenne; see põhjustab teadaolevalt loote surma, aborti ja/või kaasasündinud arenguhäireid (nt näokolju, kardiovaskulaarsüsteemi, kesknärvisüsteemi ja jäsemetega seotud häired).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne, rasedusaegse kokkupuute korral suurendab see spontaansete abortide, emakasisese kasvu pidurdumise ja kaasasündinud väärarengute riski.

- Väikestes annustes metotreksaati (vähem kui 30 mg [15 ml] nädalas) saanud rasedatest naistest 42,5%-l teatati spontaansetest abortidest vs. 22,5% sarnaste haigusseisunditega naistel, keda raviti metotreksaadi asemel muude ravimitega.
- Raseduse ajal väikestes annustes metotreksaati (vähem kui 30 mg [15 ml] nädalas) saanud naistest 6,6%-l sündisid raskete väärarengutega elus lapsed vs. ligikaudu 4% elussündidest sarnaste haigusseisunditega naistel, keda raviti metotreksaadi asemel muude ravimitega.

Rasedusaegse metotreksaatravi kasutamise kohta suuremates annustes kui 30 mg (15 ml) nädalas on andmed piiratud, kuid oodata on spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute esinemissageduse suurenemist, seda eriti onkoloogilistel näidustustel kasutatavate tavaannuste korral.

Kui metotreksaadi kasutamine lõpetati enne viljastumist, on teatatud normaalse kuluga rasedustest.

Onkoloogilistel näidustustel ei tohi metotekstraati manustada raseduse ajal, eriti raseduse esimesel trimestril. Igal üksikjuhtumil tuleb vastastikku kaaluda ravimi kasulikkust ja võimalikke ohte lootele. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub metotreksaadi ravi ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Et metotreksaat eritub rinnapiima ja võib põhjustada toksilisust rinnapiima saavatel lastel, siis on ravi imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui metotreksaatravi on imetamise ajal vajalik, tuleb imetamine enne ravi alustamist lõpetada.

Fertiilsus

Metotreksaat avaldab toimet spermatogeneesile ja ovogeneesile ning võib vähendada fertiilsust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermia, menstruatsioonihäireid ja amenorröad. Enamikul juhtudel on need toimed pöörduvat pärast ravi katkestamist. Onkoloogiliste näidustuste korral soovitatakse naistel, kes plaanivad rasestuda, konsulteerida võimalusel enne ravi alustamist geneetilise nõustamise keskusega. Meestel soovitatakse enne ravi alustamist konsulteerida sperma säilitamise võimaluste osas, kuna suurtes annustes võib metotreksaat olla genotoksiline (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metotreksaat mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest ravi ajal võivad tekkida kesknärvisüsteemi häired, nagu väsimus, pearinglus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Üldiselt on metotreksaadi kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste annusest sõltuvad.

Kasvajavastases ravis on metotreksaadi peamised annust piiravad toksilised toimed müelosupressioon ja mukosiit. Nende kõrvaltoimete raskusaste sõltub metotreksaadi annusest, manustamisviisist ja kasutamise kestusest. Mukosiit tekib tavaliselt 3...7 päeva pärast ravi alustamist metotreksaadiga, leukopeenia ja trombotsütopeenia tekivad mõni päev hiljem. Patsientidel, kellel metotreksaadi eritumise mehhanismid ei ole häiritud, mööduvad müelosupressioon ja mukosiit tavaliselt 14...28 päevaga.

Metotreksaadi kõige tõsisemad kõrvaltoimed on luuüdi pärssimine, kopsutoksilisus, maksatoksilisus, neerutoksilisus, neurotoksilisus, trombemboolia juhud, anafülaktiline šokk ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Kõige sagedamini (esinemissagedus „väga sage“) täheldatud metotreksaadi kõrvaltoimed on seedetrakti häired (näiteks stomatiit, düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, isutus) ja maksafunktsiooni testide kõrvalekalded (alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaataminotransferaasi (ASAT), bilirubiini, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine). Muud sagedamini (esinemissagedus „sage“) esinevad kõrvaltoimed on leukopeenia, aneemia, trombopeenia, peavalu, väsimus, uimasus, pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega sageli kaasneb eosinofiilia, suulimaskesta haavandid, kõhulahtisus, eksanteem, erüteem ja sügelus.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste sõltuvad metotreksaadi annusest ja manustamise sagedusest. Et aga rasked kõrvaltoimed võivad tekkida ka metotreksaadi väikeste annuste kasutamisel, on hädavajalik, et raviarst jälgiks patsiente hoolikalt (vt lõik 4.4).

Enamik kõrvaltoimeid on mööduvad, kui need varakult avastatakse. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb vähendada metotreksaadi annust või ravi katkestada ja rakendada kohaseid vastumeetmeid (vt lõik 4.9). Metotreksaatravi tuleks taasalustada ainult äärmise ettevaatusega pärast patsiendi ravivajaduse hoolikat kaalumist ja olla väga valvas toksilisuse taastekke võimaluse suhtes.

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedused on tabelis esitatud MedDRA konventsiooni järgi.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Väga harv ($< 1/10,000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Süsteemi organklass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	–	Infektsioonid	Oportunistlikud infektsioonid	Vöötohatid	Sepsis, tsütomegaloviiruse põhjustatud infektsioonid	Nokardioos, histoplasma mükoos ja krüptokokk- mükoos, dissemineerun ud lihtohatis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)	–	–	Lümfoom ¹	–	–	–
Vere ja lümfisüsteemi häired	–	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia	Pantsütopeenia, agranulotsütoos, vereloomehäired	Megaloblastiline aneemia	Luuüdi pärssimine (raske kuluga), aplastiline aneemia, lümfoproliferatiivsed häired ² , eosinofiilia, neutropeenia, lümfadenoopatia	Verejooksud
Immuunsüsteemi häired	–	–	Allergilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk, palavik, külmavärinad	–	Immunosupressioon, allergiline vaskuliit (raske toksilisuse sümptom), hüpogamma- globulineemia	–
Ainevahetus- ja toitumishäired	–	–	Diabeet	–	–	–
Psühhiaatrilised	–	–	Depressioon	Meeleolu	Unetus	–

häired				muutused		
Närvisüsteemi häired	–	Peavalu, väsimus, uimasus	Krambid, vertiigo, segasusseisund	Hemiparees, parees	Ajuturse, äge aseptiline meningiit koos meningismiga (paralüüs, oksendamine), letargia, mööduv kerge kognitiivne düsfunktsioon, psühhoosid, afaasia, valu, lihaste astenia, paresteesiad/hüpoesteesia, maitsemuutused (metallimaitse), ärrituvus, düsartria, ebatavalised kraniaalnärvide aistingud, tinnitus	Entsefalopaatia/Leukoentsefalopaatia
Silma kahjustused	–	–	–	Rasked nägemishäired	Retinopaatia, konjunktiviit	–
Südame häired	–	–	–	Perikardiit, perikardi efusioon, perikardi tamponaad	–	–
Vaskulaarsed häired	–	–	–	Trombemboolilised reaktsioonid (sh arterite ja ajuarterite tromboos, tromboflebiit, süvaveeni tromboos, silma võrkkesta veeni tromboos, kopsuarteri emboolia), hüpotensioon	–	–
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	–	Interstitsiaalne alveoliit/pneumoonia (võib lõppeda surmaga)	Kopsufibroos	Hingamise paralüüs, bronhiaalastma-laadsed reaktsioonid, nagu köha, hingeldus ja patoloogilised muutused kopsufunktsiooni testides, farüingiit	<i>Pneumocystis jiroveci</i> põhjustatud pneumoonia ja teised kopsuinfektsioonid, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pleuraefusioon	Kopsualveoolide verejooks ³
Seedetrakti häired	Isutus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, suuõõne ja kurgu limaskesta põletik ja haavandumine, stomatiit,	Kõhulahtisus	Seedetrakti haavandid ja verejooks	Pankreatiit, enteriit, malabsorptsioon, veriöö, igemepõletik	Toksiline megakoolon, veriokse	–

	düspepsia					
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide (ALAT (GPT), ASAT (GOT), alkaalne fosfataas ja bilirubiin) sisalduse suurenemine	–	Maksa steatoos, fibroos ja tsirroos, seerumi albumiinisalduse vähenemine	Äge hepatiit ja maksatoksilisus	Äge maksakahjustus, maksapuudulikkus, kroonilise hepatiidi reaktiveerumine	Hepatiit ja maksapuudulikkus ⁴
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	–	Erüteem, eksanteem, sügelus	Rasked toksilisuse avaldumisvormid: vaskuliit, herpetiformne nahalööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs (Lyelli sündroom), reumasõlmede suurenemine, psoriaatilise naastu valulikkud erosioonid, valgustundlikku sreaktsioonid, tugevnenud nahapigmentatsioon, juuste väljalangemine, haavade aeglase paranemine, urtikaaria	Küünte värvuse muutused, onühhholüüs, akne, petehhiad, verevalumid, multiformne erüteem, naha erütematoossed lööbed, samaaegse ultraviolettravi korral võivad psoriaatilised nahakahjustused süveneda, kiiritusdermatiit ja päikesepõletus võivad taastekkida	Äge paronühhia, furunkuloos, telangiektasiad, hidradeniit	Naha koorumine / eksfoliatiivne dermatiit
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused	–	–	Osteoporoos, artralgia, müalgia	Väsimusmurd	–	Lõualuu osteonekroos (sekundaarne lümfoproliferatiivsetele häiretele)
Neerude ja kuseteede häired	–	–	Nefropaatia, kusepõie põletik ja haavandid (võimalik, et koos hematuuriaga), düsuuria	Neerupuudulikkus, oliguuria, anuuria, asoteemia	Proteinuuria	–
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	–	–	Tupepõletik ja -haavandid	Oligospermia, menstruaaltsüklihäired	Viljatus, libiido vähenemine, impotentsus, eritis tupest, günekomastia	–
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	–	–	–	–	Palavik	Turse

¹ Võib olla möödunud vt 4.4

² Lümfoom / lümfoproliferatiivsed häired: teatatud on lümfoomi ja muude lümfoproliferatiivsete häirete üksikjuhtudest, mis paljudel juhtudel taandusid pärast metotreksaatravi lõpetamist.

³ On teatatud metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sarnastel näidustustel

⁴ Vt märkused maksabiopsia kohta lõigus 4.4

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüübid ja raskusaste lastel ning noorukitel on eeldatavasti sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Metotreksaadi suukaudse üleannustamise sümptomid on eelkõige seotud vereloomesüsteemi ja seedetraktiga.

Sümptomiteks võivad olla leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, müelosupressioon, mukosiit, stomatiit, suuhaavandid, iiveldus, oksendamine, seedetrakti haavandid ja verejooks.

On teatatud üleannustamise juhtudest, sealhulgas surmajuhtudest, kui metotreksaati on eksikombel suukaudselt võetud iga päev ühe korra asemel nädalas. Sellistel juhtudel teatatud sagedasteks sümptomiteks on hematoloogilised ja seedetraktiga seotud sümptomid.

On teatatud surmajuhtudest sepsise, septilise šoki, neerupuudulikkuse ja aplastilise aneemia tõttu.

Üleannustamise ravi

Spetsiifiliseks antidoodiks on kaltsiumfolinaat, mis neutraliseerib metotreksaadi soovimatud toksilised toimed. Tahtmatu üleannustamise korral tuleb 1 tunni vältel intravenoosselt või intramuskulaarselt manustada kaltsiumfolinaadi annus, mis on võrdne või suurem kui metotreksaadi kahjustav annus, ja kaltsiumfolinaadi manustamist tuleb jätkata nii kaua, kuni metotreksaadisaldus seerumis on alla 10^{-7} mol/l.

Massiivse üleannustamise korral võib metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumise ärahoidmiseks neerutuubulites osutada vajalikuks vedeliku manustamine ja uriini reaktsiooni aluseliseks muutmine. On näidatud, et hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs ei suurenda metotreksaadi eritumist organismis. On andmeid, et metotreksaadi efektiivne kliirens on võimalik saavutada kohese vahelduva hemodialüüsiga, kasutades *high-flux*-dialüsaatorit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC kood: L04AX03

Toimemehhanism

Metotreksaat on foolhappe antagonist, mis antimetaboliidina kuulub tsütotoksiliste toimeainete klassi. Metotreksaat on ensüümi dihidrofolaaadi reduktaasi võistlev inhibiitor, mis seeläbi pärsib DNA sünteesi.

Seni ei ole kindlaks tehtud, kas metotreksaadi efektiivsus psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja kroonilise polüartriidi ravis on seotud põletikuvastase või immunosupressiivse toimega ning mis määral tuleneb see metotreksaadi põhjustatud rakuvälise adenosiini kontsentratsiooni suurenemisest põletikukolletes.

Kiirelt paljunevad koed, nagu pahaloomulise kasvaja rakud, luuüdi, looterakud, naha epiteel ja limaskestad, on metotreksaadi toimete suhtes üldiselt tundlikumad. Rakkude paljunemine

pahaloomulistes kasvajates on reeglina kiirem kui normaalsetes kudedes, mistõttu avaldab metotreksaat püsivat toimet pahaloomulistele kasvajatele, ilma et see tekitaks tervete kudede pöördumatuid kahjustusi.

Psoriaasi korral on epiteelkoe rakkude paljunemine terve nahaga võrreldes palju kiirem. Rakkude paljunemise erinev kiirus on põhjuseks, miks metotreksaati kasutatakse eriti raske, generaliseerunud, raviresistentse psoriaasi ja psoriaatilise artriidi raviks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub metotreksaat seedetraktist. Väikeste annuste manustamisel ($7,5 \text{ mg/m}^2$ kuni 80 mg/m^2 kehapindala kohta) on metotreksaadi biosaadavus umbes 70%, samas täheldatakse olulist isikutevahelist varieeruvust (25...100%). Maksimaalne seerumikontsentratsioon saabub 1...2 tundi pärast manustamist.

Juveniilse reumatoidartriidiga patsientidel (vanus 2,8...15,1 eluaastat) tehtud randomiseeritud uuringute andmetel on metotreksaadi biosaadavus suurem selle võtmisel tühja kõhuga. Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel suurenes metotreksaadi annuse suhtes normaliseeritud aja-kontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC) koos lapse vanusega ja oli väiksem kui täiskasvanutel. Metaboliidi 7-hüdroksümetotreksaadi annuse suhtes normaliseeritud AUC ei sõltunud vanusest.

Jaotumine

Umbes 50% metotreksaadist on seotud seerumivalkudega. Pärast jaotumist koguneb metotreksaat polüglutamaatide vormis eelkõige maksa, neerudesse ja põrna ning võib seal püsida nädalaid või kuid.

Keskmine terminaalne poolväärtusaeg on 6...7 tundi ja see on väga varieeruv (3...17 tundi). Kolmanda jaotusruumiga patsientidel (pleuraefusioon, astsiit) võib poolväärtusaeg olla kuni neli korda pikem.

Biotransformatsioon

Maksas metaboliseerub umbes 10% manustatud metotreksaadi annusest. Peamiseks metaboliidiks on 7-hüdroksümetotreksaat.

Eritumine

Metotreksaat eritub peamiselt muutumatuna neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse sekretsiooni teel proksimaalsetes neerutuubulites.

Umbes 5...20% metotreksaadist ja 1...5% 7-hüdroksümetotreksaadist eritub sapiga. Metotreksaadil on väljendunud enterohepaatiline ringlus.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on eritumine oluliselt aeglustunud. Andmed eritumise aeglustumise kohta maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel praegu puuduvad.

Rottidel ja ahvidel läbib metotreksaat platsentabarjääri.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel täheldati toksilisi toimeid seedetrakti kahjustuste, luuüdi pärssimise ja maksatoksisiluse näol.

Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Pikaajalised uuringud rottidel, hiirtel ja hamstritel ei ole näidanud metotreksaadi kasvajaid põhjustavat potentsiaali. Metotreksaat põhjustab *in vitro* ja *in vivo* geeni- ja kromosoomimutatsioone. Mutageenset toimet kahtlustatakse ka inimestel.

Reproduktiivtoksilisus

Neljal loomaliigil (rotid, hiired, küülikud, kassid) on täheldatud teratogeenseid toimeid. Reesusahvidel ei ole leitud inimestel täheldatutega sarnaseid väärenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogool 400

Glütserool

Apelsini lõhna- ja maitseaine

Sukraloos

Etüülparahüdroksübensoaat (E214)

Naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219)

Sidrunhappe monohüdraat

Trinaatriumtsitraat

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel

18 kuud.

Pärast esmakordset avamist

3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna (vt lõik 6.6).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaikkollane 75 ml III tüüpi klaasist pudel, millel on võltsimisvastase pitseriga (polüpropüleenist) lastekindel kork (vahtpolüetüleenist tihendiga), sisaldab 60 ml suukaudset lahust.

Pakendis on üks pudel, väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudeliadapter ja 10 ml valgest polüpropüleenist annustamissüstal (suuremate skaalajaotise väärtustega 1 ml ja väiksemate skaalajaotise väärtustega 0,25 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ohutu käsitlemine

Kõik, kes käsitsevad metotrektsaati, peavad pesema käsi enne ja pärast annuse manustamist. Lapsevanemad ja hooldajad, kes käsitsevad metotrektsaati, peavad kokkupuuteriski vähendamiseks kasutama ühekordseid kaitsekindaid.

Vältida tuleb metotrektsaadi kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui metotrektsaat satub nahale või limaskestale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta.

Mahavalgunud vedelik tuleb kohe ära pühkida.

Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi metotreksaati käsitseda.

Lapsevanematele, hooldajatele ning patsientidele tuleb öelda, et nad hoiaksid metotreksaati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis.

Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et kaitsta toote terviklikkust ja vähendada juhusliku väljavalgumise ohtu.

Tsütostaatiliste ravimite käsitlemisel tuleb järgida tavapäraseid ettevaatusabinõusid.

Juhised pakendis oleva annustamissüstla kasutamiseks

1. Pange enne ravimi käsitlemist kätte ühekordsed kaitsekindad.
2. Loksutage pudelit.
3. Eemaldage pudelilt kork ja suruge adapter kindlalt vastu pudelsuud.
4. Lükake annustamissüstla ots adapteril olevasse avasse.
5. Keerake pudel tagurpidi.
6. Tõmmake süstla kolbi AEGLASELT tagasi, nii et ravim voolaks pudelist süstlasse, kuni valge kolvi KÕIGE LAIEM osa on kohakuti vajalikku annust tähistava musta värvi skaalajaotisega süstlal. ÄRGE mõõtke annust kolvi peenikese otsa järgi. Kui süstlas on õhumulle, siis korrake protseduuri, kuni kõik õhumullid on kadunud.
7. Keerake pudel õigepidi ja eemaldage süstal ettevaatlikult adapteri küljest, hoides kinni süstla korpusest, mitte kolvist.
8. Veenduge, et süstlas olev annus on õige.
9. Patsient peab ravimi võtmise ajal sirgelt istuma või seisma.
10. Asetage süstla ots ettevaatlikult patsiendi suhu ja suunake see põse sisepinna suunas.
11. Lükake kolb aeglaselt ja õrnalt alla, suunates ravimijuga põse sisepinnale. ÄRGE lükake kolbi liiga jõuliselt alla ega suunake ravimijuga suu tagaossa või kurku, sest see võib põhjustada lämbumist. Kolb tuleb ettevaatlikult suruda algasendisse, kuni see klõpsatusega paika läheb.
12. Seejärel eemaldage süstal patsiendi suust.
13. Paluge patsiendil ravim alla neelata ja juua peale natuke vett, et ravimit ei jääks suhu.
14. Pange kork tagasi pudelile, kuid jätke adapter oma kohale. Veenduge, et kork on tugevasti suletud.
15. Peske süstal kohe pärast kasutamist sooja seebiveega puhtaks ja loputage hoolikalt. Hoidke süstalt vee all ja tõmmake kolbi korduvalt sisse ning välja, kuni kõik ravimijäägid on süstlast, sealhulgas selle otsast, eemaldatud. Seejärel eraldage kolb ja süstla korpus teineteise küljest lahti ning peske mõlemad eraldi sooja seebiveega hoolikalt puhtaks. Edasi loputage kolbi ja süstla korpust KÜLMA veega hoolikalt ning raputage maha liigne vesi enne puhta paberkäterätikuga kuivatamist. Kolbi ja süstla korpust hoidke koos ravimiga puhtas ja kuivas pakendis ning pange uuesti kokku enne järgmist kasutamist. Kõik süstlaosad peavad enne järgmise annuse manustamist olema täiesti kuivad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete suhtes kehtivatele kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1172/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. märts 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

(<http://www.ema.europa.eu>)

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

a Fine House S.A.

Metaxa Ioanni 84,

Kropia, 194 41

Kreeka

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriretsepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- Kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Jylamvo igas liikmesriigis turule toomist peab müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolituspaketi sisu ja vormi, sealhulgas teabeedastusvahendid, jaotamise korra ja programmi kõik muud aspektid.

Müügiloa hoidjal tuleb tagada, et igas liikmesriigis, kus Jylamvot turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavalt Jylamvot välja kirjutavad või väljastavad, ligipääsu õppematerjalidele, mis sisaldavad:

- ravimi omaduste kokkuvõtet
- pakendi infolehte
- juhendit tervishoiutöötajatele
- patsiendikaarti

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi peamisi elemente:

- märkus kõrvaltoimetest teavitamise tähtsuse kohta;
- avaldus selle kohta, et ravimit määrav arst on vastutav patsientide määratlemisel, kes võivad kasutada Jylamvo kodus või manustada seda iseseisvalt. Iga retsepti väljastamisel peavad

- tervishoiutöötajad nõustama patsienti ja/või hooldajat seoses määratud annuse mõõtmisega;
- lahuse kanguse ja annuste koguste üksikasjalik kirjeldus, mille abil määrata suukaudse lahuse sobiv annus;
- teave Jylamvo manustamise ja annustamise kohta.;
- teave, kus rõhutatakse manustamisskeemi (üks kord nädalas) retseptile selgete juhiste väljakirjutamise ning ravimi manustamispäeva määramise ja lühendite kasutamise vältimise tähtsust; peale selle tuleb ravim välja kirjutada milligrammides (mg) ning lisada patsiendi õigel vanusel põhinev võrdväärne annus milliliitrites (ml);
- vajadus teavitada patsiente ja sugulasi/hooldajaid kehtestatud manustamisskeemist (üks kord nädalas);
- apteeker peab nõustama patsienti, et ta ei kasutaks ravimit kogemata üks kord ööpäevas, vaid üks kord nädalas;
- ravivigadest tingitud (sh ravimi manustamine üks kord ööpäevas, mitte üks kord nädalas), surmaga lõppeda võiv üleannustamine;
- ravivigade põhjused, raskus ja tagajärjed;
- soovitus üleannustamise tundemärkide ja sümptomitega (need mõjutavad peamiselt hematopoeetilist ja gastrointestinaalset süsteemi) patsientide jälgimiseks;
- tegutsemine üleannustamise korral (sealhulgas kaltsiumfolinaadi kasutamine ja annustamise katkestamine).

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi peamisi elemente:

- meeldetuletus patsientidele, kes kasutavad metotreksaati näidustustel, mille puhul kohalduva raviskeemi järgi tuleb ravimit manustada üks kord nädalas, et nad manustaksid ravimit ainult üks kord nädalas ja kirjutaksid ravimi manustamise nädalapäeva kaardile;
 - teave raskete, surmaga lõppeda võivate kõrvaltoimete ja üleannustamise sümptomite kohta ning juhised, kuidas toimida sümptomite tekkimisel õigeaegse arstiabi tagamiseks;
 - soovitus iga kord kaarti näidata ja hoiatada uusi tervishoiutöötajaid, et patsiendi metotreksaadi manustamisskeem eeldab manustamist üks kord nädalas (nt haiglasse sissekirjutamisel, uue hooldaja võtmisel jne).
- **Müügilooajärgsed kohustused**

Müügiloo hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloo hoidja peavad kasutusele võtma kokkulepitud sihtotstarbelised järelküsimustikud kõikide üleannustamist põhjustanud ravivigade jaoks.	Alates komisjoni otsusest teatamise kuupäevast*

* Esildismenetluse EMEA/H/A-31/1463

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jylamvo 2 mg/ml suukaudne lahus
metotreksaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 2 mg metotreksaati.

3. ABIAINED

Sisaldab E214 ja E219.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

60 ml pudel
Pudeliadapter
10 ml annustamissüstal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Võtke arsti ettekirjutuste järgi, kasutades kaasasolevat annustamissüstalt.
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Artriidi ja psoriaasi korral võtta ainult üks kord nädalas (märkida ravimi manustamise nädalapäeva täispikk nimetus).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseta ettevaatlikult

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Pärast 3 kuu möödumist esmakordsest avamisest visake ravim ära.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1172/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

-

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jylamvo 2 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jylamvo 2 mg/ml suukaudne lahus
metotreksaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 2 mg metotreksaati.

3. ABIAINED

Sisaldab E214 ja E219.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus.

60 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Võtke arsti ettekirjutuste järgi, kasutades kaasasolevat annustamissüstalt.
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Artriidi ja psoriaasi korral võtta ainult üks kord nädalas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Pärast 3 kuu möödumist esmakordsest avamisest visake ravim ära.
Avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Oresund Pharma ApS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1172/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

PATSIENDIKAARDI TEKST

SEE PATSIENDIKAART ON MÕELDUD AINULT PATSIENTIDELE, KES KASUTAVAD METOTREKSAATI SISALDAVAT RAVIMIT ARTRIIDI JA PSORIAASI RAVIKS.

KUI TE KASUTATE METOTREKSAATI ÜHEL ÜLALMAINITUD NÄIDUSTUSEL, PEATE VÕTMA METOTREKSAATI AINULT ÜKS KORD NÄDALAS.

Kirjutage ravimi manustamise nädalapäeva täispikk nimetus: _____

Ärge võtke rohkem kui teile määratud annus.

Üleannustamine võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, mis võivad lõppeda surmaga. Üleannustamise sümptomid on nt kipitav kurk, palavik, suuhaavandid, kõhulahtisus, oksendamine, nahalööbed, veritsus ja ebatavaline nõrkustunne. Kui arvate, et olete võtnud ravimit rohkem kui ette nähtud, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Näidake seda kaarti alati kõigile tervishoiutöötajatele, kes ei tea, et saate ravi metotreksaadiga, ja hoiatage neid, et teie manustamisskeem eeldab manustamist üks kord nädalas (nt haiglasse sissekirjutamisel, uue hooldaja võtmisel jne).

Lisateabe saamiseks tutvuge ravimiga kaasapandud pakendi infolehega.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Jylamvo 2 mg/ml suukaudne lahus metotreksaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jylamvo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jylamvo võtmist
3. Kuidas Jylamvot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jylamvot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jylamvo ja milleks seda kasutatakse

Jylamvo on ravim, mis:

- pärsib teatud kiirelt paljunevate rakkude kasvu organismis (vähivastane ravim);
- vähendab organismi enda kaitsemehhanismide soovimatuid reaktsioone (immunosupressiivne ravim);
- avaldab põletikuvastast toimet.

Jylamvot kasutatakse patsientidel, kellel

- on järgmised reumaatilised ja nahahaigused:
 - aktiivne reumatoidartriit täiskasvanutel;
 - aktiivse raske juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriitilised vormid (haigus mõjutab viit või enam liigest) noorukitel ning vähemalt 3-aastastel lastel, kelle ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele (MSPVA-d) oli ebapiisav;
 - ravile allumatu raske invaliidistav psoriaas, mis ei allu piisavalt teistele raviviisidele, nagu valgusravi, psoraleen ja ultraviolet A kiirgusravi (PUVA-ravi) ja retinoidid, ning psoriaatiline artriit (raske psoriaas, mis samuti mõjutab liigeseid) täiskasvanutel;
- äge lümfoblastne leukeemia täiskasvanutel, noorukitel ning vähemalt 3-aastastel lastel.

Kui te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini, peate võtma ühendust arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Jylamvo võtmist

Jylamvot ei tohi võtta:

- kui olete metotreksaadi või selle ravimi mis tahes lõigus 6 loetletud koostisosa(de) (loetletud) suhtes allergiline;
- kui teil on neerufunktsiooni raske kahjustus (või kui arst on sellise kahjustuse hinnanud raskeks);
- kui teil on maksafunktsiooni kahjustus;
- kui teil on verehäired, nagu luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või oluline aneemia;
- kui te tarvitate palju alkoholi;

- kui teil on nõrgenenud immuunsüsteem;
- kui teil on mõni raske infektsioon, nagu tuberkuloos või HIV;
- kui teil on mao- või soolehaavandid;
- kui teil suulimaskesta põletik või suuhaavandid;
- kui te imetate last ja – järgmine kohaldub ainult mitteonkoloogilistele näidustustele – kui te olete rase (vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud elusvaktsiiniga või plaanite lähiajal seda teha.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tähtis hoiatus Jylamvo (metotreksaat) annustamise kohta:

Jylamvo suukaudse lahuse igas milliliitris sisaldub 2 mg metotreksaati ja annustamissüstla mõõteskaalal on milliliitrid, mitte milligrammid.

Reumaatiliste või nahahaiguste (reumatoidartriit, juveniilne idiopaatiline artriit ja psoriaas või psoriaatiline artriit) raviks võtke Jylamvot **ainult üks kord nädalas**.

Jylamvo (metotreksaadi) võtmine liiga suures annuses võib lõppeda surmaga.

Palun lugege väga hoolikalt selle infolehe lõiku 3.

Kui teil on küsimusi, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Enne Jylamvo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on diabeet, mida ravitakse insuliiniga;
- kui teil on mitteaktiivne krooniline infektsioon (nt tuberkuloos, B- või C-hepatiit, vöötohatis (herpes zoster)), sest need võivad ägeneda;
- kui teil on kunagi olnud maksa- või neeruhaigus;
- kui teil on probleeme kopsufunktsiooniga;
- kui te olete väga ülekaaluline;
- kui teil on ebanormaalne vedeliku kogunemine kõhuõõnde (astsiiit) või ümber kopsude (pleuraefusioon);
- kui teil on vedelikukaotus (dehüdratsioon) või seisundid, mis võivad põhjustada vedelikukaotust (oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suulimaskesta põletik);

Kui teil on olnud nahaprobleeme kiiritusravi järel (kiiritusdermatiit) või pärast päikesepõletust, sest need reaktsioonid võivad metotreksaatravi järel taastekkida (nn esilekutsutud reaktsioonid).

Patsientidel, keda ravitakse metotreksaadi väikeste annustega, võivad lümfisõlmed suureneda (lümfoom); sellisel juhul tuleb ravi lõpetada.

Metotreksaadi kasutamisega seoses on reumatoloogilise haigusega patsientidel teatatud ägedast kopsuverejooksust. Kui teil eritub sülitades või kõhides verd, peate võtma kohe ühendust oma arstiga.

Jylamvo võimalik kõrvaltoime võib olla kõhulahtisus, mis nõuab ravi katkestamist. Kui teil esineb kõhulahtisus, pidage nõu oma arstiga.

Metotreksaadiga ravitud vähipatsientidel on teatatud ajukahjustustest (entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia). Selliseid kõrvaltoimeid ei saa välistada ka juhul, kui metotreksaati kasutatakse muude haiguste raviks.

Kui märkate või märkab teie partner või hooldaja tekkivaid uusi või süvenevaid neuroloogilisi sümptomeid, sealhulgas üldist lihasnõrkust, nägemishäireid, mõtlemise, mälu ja orienteerumise muutusi, mis põhjustavad segasust ja isiksuse muutusi, pöörduge kohe oma arsti poole, sest need võivad olla väga haruldase raske ajuinfektsiooni, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML), sümptomid.

Metotreksaat võib muuta naha päikesevalguse suhtes tundlikumaks. Vältige tugevat päikesepaistet ja ärge kasutage solaariumit ega päikeselampi ilma arsti soovituseta. Naha kaitsemiseks tugeva päikesepaiste eest kandke sobivat riietust ja kasutage suure kaitsefaktoriga päikesekaitsekreemi.

Psoriaasist tingitud nahamuutused võivad süveneda, kui ravi ajal metotreksaadiga puutub nahk kokku ultraviolettkiirgusega.

Metotreksaat mõjutab ajutiselt spermatooside ja munarakkude tootmist. Metotreksaat võib põhjustada raseduse katkemist ja raskeid väärenguid. Kui olete naine, peate vältima rasestumist metotreksaadi kasutamise ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast metotreksaatravi lõpetamist. Kui olete mees, peate vältima lapse eostamist metotreksaadi kasutamise ajal ja vähemalt 3 kuu vältel pärast metotreksaatravi lõpetamist. Vt ka lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“.

Soovitavad jälgimisuringud ja ettevaatusabinõud

Tõsised kõrvaltoimed võivad tekkida ka juhul, kui metotreksaati kasutatakse väikestes annustes. Nende õigeaegseks avastamiseks peab arst tegema uuringuid ja laborianalüüse.

Enne ravi alustamist:

Enne ravi alustamist uuritakse teie verd, et näha, kas teil on piisavalt vererakke. Samuti analüüsitakse teie verd maksafunktsiooni hindamiseks ja hepatiidi suhtes kontrollimiseks. Lisaks hinnatakse seerumi albumiini (veres sisalduv valk) taset, maksa seisundit hepatiidi (maksainfektsioon) suhtes ja neerufunktsiooni. Arst võib otsustada teha ka muid maksaanalüüse, sealhulgas ülesvõtteid teie maksast ja analüüse, milleks võib olla vajadus maksast väikese koeproovi võtmiseks, et seda täpsemalt uurida. Samuti võib teie arst kontrollida, kas teil on tuberkuloos, ja teha rindkere röntgenuuringu või kopsufunktsiooni uuringu.

Ravi ajal:

Teie arst võib teha järgmisi uuringuid:

- suuõõne ja neelu läbivaatus limaskestast muutuste (nt põletikud või haavandid) hindamiseks
- vereanalüüsid/hemogramm koos vererakkude arvu määramisega ja seerumi metotreksaadi sisalduse määramisega
- vereanalüüsid maksafunktsiooni jälgimiseks
- radioloogilised uuringud maksa seisundi jälgimiseks
- väikese koeproovi võtmine maksast selle täpsemaks uurimiseks
- vereanalüüs neerufunktsiooni hindamiseks
- hingamisteede seisundi jälgimine ja vajadusel kopsufunktsiooni uuring

On väga oluline, et te tuleksite nendele plaanilistele uuringutele.

Juhul kui mõne uuringu tulemused on silmatorkavad, kohandab teie arst vajadusel teie ravi.

Lapsed, noorukid ja eakad

Metotreksaadiga ravitavad lapsed, noorukid ja eakad vajavad eriti hoolikat meditsiinilist jälgimist, et avastada varakult olulised kõrvaltoimed.

Seda ravimit ei soovitata kasutada alla 3-aastastel lastel, sest kogemus selles vanuserühmas on piiratud.

Muud ravimid ja Jylamvo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimeid ning taimseid või looduslikke ravimeid.

Teavitage oma arsti, et te saate ravi Jylamvoga, kui teile kirjutatakse ravi ajal välja mõni muu ravim.

Eriti tähtis on sellest oma arstile rääkida siis, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- muud reumatoidartriidi või psoriaasi ravimid, näiteks leflunomiid, asatiopriin (kasutatakse ka elundi siirdamise järgse äratõukereaktsiooni ennetuseks), sulfasalasiin (kasutatakse ka haavandilise koliidi raviks);
- tsüklosporiin (immuunsüsteemi pärssimiseks);
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või salitsülaadid (valu ja/või põletiku vastased ravimid, nagu atsetüülsalitsüülhape, diklofenak ja ibuprofeen või pürasool);
- elusvaktsiinid;
- diureetikumid, mis vähendavad vedelikupeetust;
- veresuhkru taset alandavad ravimid, nagu metformiin;
- retinoidid (kasutatakse psoriaasi ja muude nahahaiguste raviks);
- epilepsiavastased ravimid (kasutatakse krambihoogude ennetuseks);
- barbituraadid (uinutid);
- rahustid;
- suukaudsed kontratseptiivid;
- probenetsiid (podagraravim);
- antibiootikumid;
- pürimetamiin (malaaria ennetuseks ja raviks);
- foolhapet sisaldavad vitamiinipreparaadid;
- prootonpumba inhibiitorid (kõrvetiste, haavandite ja mõne muu maovaevuse raviks);
- teofülliin (hingamisprobleemide raviks);
- merkaptopuriin (teatud tüüpi leukeemiate raviks);
- vähiravimid (näiteks doksorubitsiin ja prokarbasiin suureannuselise metotreksaadi ravi korral);
- metamisool (sünonüümid novamiinsulfoon ja dipüroon) (tugeva valu ja/või palaviku vastane ravim)

Jylamvo koos toidu, joogi ja alkoholiga

Seda ravimit tohib võtta koos toiduga või ilma. Kui olete oma annuse sisse võtnud, jooge peale natuke vett ja neelake see alla, et kogu annus oleks sisse võetud. Suuõõnde ei tohi jääda metotreksaati. Ravi ajal Jylamvoga ei tohi tarvitada alkoholi ega ülemäärases koguses kohvi, kofeiini sisaldavaid jooke ega musta teed. Veenduge, et te tarbite ravi ajal Jylamvoga rohkelt vedelikke, sest dehüdratsioon (organismi vedelikusisalduse vähenemine) võib tugevdada metotreksaadi kõrvaltoimeid.

Rasedus

Ärge kasutage Jylamvot raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui teie arst on määranud seda onkoloogilises ravis. Metotreksaat võib põhjustada sünnidefekte, kahjustada veel sündimata last või põhjustada aborti. Ravimit seostatakse kolju, näo, südame ja veresoonte, aju ning jäsemete väärengutega. Seetõttu on väga tähtis, et metotreksaati ei antaks rasedatele või naistele, kes kavatsevad rasestuda, välja arvatud onkoloogilises ravis.

Mitteonkoloogiliste näidustuste korral tuleb välistada viljakas eas naistel enne ravi alustamist Jylamvoga raseduse esinemise võimalus, näiteks rasedustesti abil.

Ärge kasutage Jylamvot, kui soovite rasestuda. Te ei tohi rasestuda ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peate kogu selle perioodi vältel kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te rasestute või kahtlustate rasestumise võimalust ravi ajal, rääkige sellest oma arstile niipea kui võimalik. Kui te rasestute ravi ajal, tuleb teid nõustada teie last ravi ajal ohustavate kahjulike toimete osas.

Kui te soovite rasestuda, siis peate sellest rääkima oma arstiga enne ravi plaanilist alustamist. Arst võib teid suunata vastava eriala spetsialisti juurde.

Imetamine

Ärge imetage last ravi ajal, sest metotreksaat eritub rinnapiima. Kui teie arst arvab, et ravi jätkamine metotreksaadiga on hädavajalik, peate imetamise lõpetama.

Meeste viljakus

Olemasolevail andmete põhjal ei suurene väärarengute tekke ega raseduse katkemise risk, kui isa võtab metotreksaati väiksemas annuses kui 30 mg (15 ml) nädalas. Samas ei saa riski täielikult välistada ning metotreksaadi suuremate annuste kohta andmed puuduvad. Metotreksaadil võib olla genotoksiline toime. See tähendab, et ravim võib põhjustada geenimutatsioone. Metotreksaat võib mõjutada spermatooside tootmist, mis võib põhjustada sünnidefekte.

Te ei tohi eostada last ega olla spermadoonor ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 3 kuu vältel pärast ravi lõpetamist. Et ravi tavaliselt vähiravis kasutatavate suuremate metotreksaadi annustega võib põhjustada viljatust ja geneetilisi mutatsioone, soovitatakse meessoost patsientidel kaaluda sperma säilitamist enne metotreksaatravi alustamist annustes, mis on suuremad kui 30 mg (15 ml) nädalas (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine



Hoiatus: see ravim võib mõjutada teie reaktsioonikiirust ja autojuhtimise võimet.

Ravi ajal Jylamvoga võivad tekkida kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, nagu väsimus või pearinglus. Mõnel juhul võib see mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Ärge juhtide autot ega töötage masinatega, kui tunnete väsimust või pearinglust.

Jylamvo sisaldab etüülparahüdroksübensoaati ja naatriummetüülparahüdroksübensoaati

Etüülparahüdroksübensoaat (E214) ja naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219) võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilist tüüpi allergilisi reaktsioone).

3. Kuidas Jylamvot võtta

Jylamvot võivad välja kirjutada üksnes arstid, kes on tuttavad ravimi omaduste ja toimemehhanismiga.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Jylamvo ebaõige võtmine võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid või isegi surma.

Ravi kestuse üle otsustab raviarst. Reumatoidartriidi, raske juveniilse idiopaatilise artriidi, raske psoriaasi ja psoriaatilise artriidi ravi Jylamvoga on pikaajaline.

Soovitatav annus

Teie arst otsustab millise Jylamvo annuse peate võtma sõltuvalt ravitavast haigusseisundist, selle raskusastmest ja teie üldisest tervise seisundist. Järgige ravimi võtmisel täpselt teile määratud annust ja arsti juhiseid.

Annus reumaatiliste ja nahahaiguste korral (reumatoidartriit, juveniilne idiopaatiline artriit ning psoriaas ja psoriaatiline artriit)

Võtke Jylamvot **ainult üks kord nädalas**. Otsustage koos oma arstiga, milline on teile sobivaim nädalapäev ravimi võtmiseks.

Annustamine reumatoidartriidiga täiskasvanutel:
tavaline esialgne annus on 7,5 mg (3,75 ml), kord nädalas.

Annustamine psoriaasi ja psoriaatilise artriidi korral:
tavaline esialgne annus on 7,5 mg (3,75 ml), kord nädalas.

Arst võib annust suurendada, kui kasutatud annus ei ole efektiivne, kuid on hästi talutav. Teie arst võib annust kohandada vastavalt teie ravivastusele ja kõrvaltoimetele.

Annus ägeda lümfoblastse leukeemia korral

Teie arst määrab, millise annuse peate oma haiguse raviks võtma ja millal peate selle annuse võtma. Järgige täpselt teile määratud annust.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst arvutab annuse lapse kehapinna ruutmeetri kohta (m^2) ja annust väljendatakse mg/m^2 kohta.

Eakad

Tingituna eakate patsientide maksa- ja neerufunktsiooni halvenemisest ning väiksematest foolhappevarudest tuleb selles vanuserühmas kasutada suhteliselt väikest annust.

Kuidas ravimit võtta

Jylamvo pakend sisaldab korgiga ravimipudelit, pudeliadapterit ja valget värvi annustamissüstalt. Kasutage ravimi võtmiseks alati kaasasolevat süstalt.

Kui olete annust manustav lapsevanem või hooldaja, peske enne ja pärast annuse manustamist käsi. Pühkige mahavalgunud vedelik kohe ära. Enese kaitsmiseks kandke Jylamvo käsitlemisel ühekordseid kaitsekindaid.

Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi metotreksaati käsitseda.

Kui Jylamvo puutub kokku naha, silmade või ninaga, tuleb vastavat piirkonda vee ja seebiga pesta.

Jylamvo on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks ja seda turustatakse kasutusvalmina.

Arvestage, et Jylamvo suukaudse lahuse igas milliliitris sisaldub 2 mg metotreksaati ja annustamissüstla mõõteskaalal on milliliitrid, mitte milligrammid.

Metotreksaati tohib võtta koos toiduga või ilma. Kui olete oma annuse sisse võtnud, jooge peale natuke vett ja neelake see alla, et kogu annus oleks sisse võetud. Suuõõnde ei tohi jääda metotreksaati.

Ravimi kasutamisel järgige alltoodud juhiseid.

1. Pange enne ravimi käsitlemist kätte ühekordsed kaitsekindad.
2. Loksutage pudelit.
3. Eemaldage pudelilt kork ja suruge adapter kindlalt vastu pudelsuud.
4. Lükake annustamissüstla ots adapteril olevasse avasse.
5. Keerake pudel tagurpidi.
6. Tõmmake süstla kolbi AEGLASELT tagasi, nii et ravim voolaks pudelist süstlasse, kuni valge kolvi KÕIGE LAIEM osa on kohakuti vajalikku annust tähistava musta värvi skaalajaotisega süstlal. ÄRGE mõõtke annust kolvi peenikese otsa järgi. Kui süstlas on õhumulle, siis korrake protseduuri, kuni kõik õhumullid on kadunud.
7. Keerake pudel õigetpidi ja eemaldage süstal ettevaatlikult adapteri küljest, hoides kinni süstla korpusest mitte kolvist.
8. Veenduge, et süstlas olev annus on õige.
9. Patsient peab ravimi võtmise ajal sirgelt istuma või seisma.
10. Asetage süstla ots ettevaatlikult patsiendi suhu ja suunake see põse sisepinna suunas.
11. Lükake kolb aeglaselt ja õrnalt alla, suunates ravimijuga põse sisepinnale. ÄRGE lükake kolbi liiga jõuliselt alla ega suunake ravimijuga suu tagaossa või kurku, sest see võib põhjustada lämbumist. Kolb tuleb ettevaatlikult suruda algasendisse, kuni see klõpsatusega paika läheb.
12. Seejärel eemaldage süstal patsiendi suust.
13. Paluge patsiendil ravim alla neelata ja juua peale natuke vett, et ravimit ei jääks suhu.

14. Pange kork tagasi pudelile, kuid jätke adapter oma kohale. Veenduge, et kork on tugevasti suletud.
15. Peske süstal kohe pärast kasutamist sooja „seebiveega“ puhtaks ja loputage hoolikalt. Hoidke süstalt vee all ja tõmmake kolbi korduvalt sisse-välja, kuni kõik ravimijäägid on süstlast eemaldatud, sealhulgas selle otsast. Seejärel eraldage kolb ja süstla korpus teineteise küljest lahti ning peske mõlemad eraldi sooja seebiveega hoolikalt puhtaks. Edasi loputage kolbi ja süstla korpust KÜLMA veega hoolikalt ning raputage maha liigne vesi enne puhta paberkäterätikuga kuivatamist. Kolbi ja süstla korpust hoidke koos ravimiga puhtas ja kuivas pakendis ning pange need enne järgmist kasutamist uuesti kokku. Kõik süstlaosad peavad enne järgmise annuse manustamist olema täiesti kuivad.

Järgige ülaltoodud protseduure iga annuse manustamisel oma arsti või apteekri juhiste järgi.

Kui te võtate Jylamvot rohkem kui ette nähtud

Järgige annuse osas oma arsti soovitusi. Ärge muutke kunagi ise oma annust.

Kui te kahtlustate, et teie (või keegi teine) on võtnud liiga palju Jylamvot, rääkige sellest kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Arst otsustab, kas ravi on vajalik.

Metotreksaadi üleannustamine võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Üleannustamise sümptomiteks võivad olla verejooks, ebatavaline nõrkustunne, suuhaavandid, iiveldus, oksendamine, musta värvi või verine väljaheide, verikõha või veriokse (kohvipaksu meenutav okse) ning uriinikoguse vähenemine. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Võtke ravimipakend arsti poole pöördudes või haiglasse minnes kaasa. Metotreksaadi antidoodiks üleannustamise korral on kaltsiumfolinaat.

Kui te unustate Jylamvot võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, vaid jätkake teile määratud annusega. Küsige nõu oma arstilt.

Kui te lõpetate Jylamvo võtmise

Ärge katkestage ega lõpetage ravi Jylamvoga oma arstiga nõu pidamata. Kui kahtlustate, et teil on tekkinud mõni raske kõrvaltoime, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib äkitselt vilistav hingamine, hingamisraskus, laugude, näo või huulte turse, lööve või nahasügelus (eriti, kui see mõjutab kogu keha).

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni allpool nimetatud sümptomitest:

- hingamisprobleemid (sealhulgas üldine halb enesetunne, kuiv ja ärritav kõha, õhupuudustunne, hingamisraskus, valu rindkeres või palavik);
- vereeritus sülitamisel või köhimisel*;
- raske kooruv või villiline nahalööve;
- ebatavaline verejooks (sealhulgas veriokse), verevalumid või ninaverejooksud;
- iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus või raske kõhulahtisus;
- suuhaavandid;
- musta või tõrva värvi väljaheide;
- veri uriinis või väljeheites;
- väikesed punased täpid nahal;
- palavik, kurguvalu, gripilaadsed sümptomid;

- naha kollakas värvus (kollatõbi) või tumedat värvi uriin;
 - valulik või raskendatud urineerimine;
 - janu ja/või sage urineerimine;
 - krambihood (tõmbused);
 - teadvusetus;
 - ähmane või piiratud nägemine;
 - tugev väsimus.
- *on teatatud metotreksaadi kasutamisel kaasuva reumatoloogilise haigusega patsientidel.

Samuti on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10st):

- isutus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, seedehäire, suu ja kurgu haavandid;
- maksaensüümide sisalduse suurenemine vereanalüüsides.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- infektsioonid;
- vererakkude tekke vähenemine, millega kaasneb vere valge- ja/või punaliblede ja/või vereliistakute arvu vähenemine (leukotsütopeenia, aneemia, trombotsütopeenia);
- peavalu, väsimus, pearinglus;
- kopsupõletik (pneumoonia) koos kuiva köha, õhupuudustunde ja palavikuga;
- kõhulahtisus;
- nahalööve, nahapunetus ja nahasügelus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- lümfoom (munajas moodustis kaelal, kubemes või kaenla all, millega kaasnevad seljavaalu, kaalulangus ja öine higistamine);
- rasked allergilised reaktsioonid;
- diabeet;
- depressioon;
- pearinglus, segasus, krambid;
- kopsukahjustus;
- seedetrakti haavandid ja verejooks;
- maksahaigused, verevalkude sisalduse vähenemine;
- nõgeslööve, päikese põletuse-laadsed reaktsioonid, mis on tingitud naha päikesevalgustundlikkuse suurenemisest, naha pruunikas värvus, juuste väljalangemine, reumasõlmede arvu suurenemine, vöötohatis, valulik psoriaas, haavade aeglane paranemine;
- liigese- või lihasvalu, osteoporoos (luutiheduse vähenemine);
- neeruhaigus, põiepõletik või haavandid (uriinis võib esineda verd), valulik urineerimine;
- tupepõletik ja -haavandid.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- verehäire, mida iseloomustab väga suurte punaliblede ilmumine verre (megaloblastiline aneemia);
- meeleolu muutused;
- nõrkus liigutamisel, mis võib piirduda üksnes keha vasaku või parema poolega;
- rasked nägemishäired;
- südamepauna põletik, vedeliku kogunemine südamepauna;
- madal vererõhk, verehüübed;
- kurgmandlite põletik, hingamispeetus, astma;
- kõhunäärme põletik, seedetrakti põletik, verine väljaheide, igemete põletik, seedehäire;
- äge hepatiit (maksapõletik);
- küünte värvuse muutused, akne, punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud verejooksust väikestest veresoontest;
- psoriaasi süvenemine ultraviolettkiirgusravi ajal;

- nahakahjustused, mis meenutavad päikesepõletust või kiiritusravi järgset dermatiiti;
- luumurrud;
- neerupuudulikkus, uriini tekke vähenemine või puudumine, elektrolüütide ebanormaalne sisaldus veres;
- spermatooside tekke häired, menstruaaltsüklihäired.

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st):

- viiruste, seente või bakterite põhjustatud süsteemsed infektsioonid;
- luuüdi raske häire (aneemia), näärmete turse;
- lümfoproliferatiivsed häired (vere valgeliblede liigne vohamine);
- unetus;
- valu, lihasnõrkus, tuimus või surin /tavalisest väiksem tundlikkus stimulatsioonile, maitsetundlikkuse muutused (metallimaitse suus), ajukelme põletik, mis põhjustab halvatus või oksendamist,;
- kõnelihaste motoorikahäire, raskused kõnelemisel, häirunud eneseväljendamine, unisus või väsimus, segasus, ebataoline tundmus peas, ajuturse, kõrvade kumiseamine;
- punased silmad, silma võrkkesta kahjustus;
- vedeliku kogunemine kopsu, kopsuinfektsioonid;
- veriokse, rasked seedetrakti tüsistused;
- maksapuudulikkus;
- sõrmeküünte infektsioonid, küüne irdumine küünevallist, mädapaised, väikeste veresoonte laienemine, naha veresoonte kahjustus, veresoonte allergiline põletik;
- valk uriinis (proteiinuuria);
- libiido vähenemine, erektsiooniprobleemid, eritis tupest, viljatus, rindade suurenemine meestel (günekomastia);
- palavik.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- aju valgeolluse patoloogilised muutused (leukoentsefalopaatia);
- verejooksud;
- kopsuverejooks*;
- naha punetus ja koorumine;
- lõualuu kahjustus (vere valgeliblede liigse vohamise tagajärjel).
- tursed.

*on teatatud metotreksaadi kasutamisel kaasuva reumatoloogilise haigusega patsientidel.

Metotreksaat võib vähendada vere valgeliblede arvu ja seeläbi nõrgestada immuunsüsteemi kaitsevõimet. Kui te märkate mõnda infektsiooni sümptomit, nagu palavik või üldise tervise seisundi oluline halvenemine, või palavik, millega kaasnevad lokaalse põletiku tunnused, nagu kurguvalu / kurgu või suulimaskesta põletik või urineerimisprobleemid, pöörduge kohe oma arsti poole. Teile tehakse vereproov, et kontrollida, ega teil ei esine vere valgeliblede arvu vähenemist (agranulotsütoos). On oluline, et te nimetaksite oma arstile kõik ravimid, mida võtate.

Metotreksaat võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, millest mõni võib lõppeda surmaga. Seetõttu teeb arst vereproove, et kindlaks teha mis tahes muutused veres (nagu väike vere valgeliblede arv, väike vereliistakute arv, lümfoomid), neerudes või maksas.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jylamvot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, soovitatavalt lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et vältida ravimi riknemist ja vähendada juhusliku väljavalgumise ohtu.

Pärast 3 kuu möödumist esmakordsest avamisest visake kasutamata jäänud ravim ära.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada kohalike tsütotoksiliste ravimite hävitamise nõuete järgi – küsige teavet apteekrilt.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jylamvo sisaldab

Toimeaine on metotreksaat. 1 ml lahust sisaldab 2 mg metotreksaati.

Teised koostisosad on: makrogool 400, glütserool, apelsini lõhna- ja maitseaine, sukraloos, etüülparahüdroksübensoaat (E214), naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E219), sidrunhape, trinaatriumtsitraat, puhastatud vesi. Vt lõik 2 „Jylamvo sisaldab etüülparahüdroksübensoati ja naatriummetüülparahüdroksübensoati”.

Kuidas Jylamvo välja näeb ja pakendi sisu

Jylamvo on selge kollane lahus. Jylamvot turustatakse pruunis klaaspudelis, mis sisaldab 60 ml lahust ja mis on suletud lastekindla korgiga. Iga pakend sisaldab ravimipudelit, pudeliadaptrit ja valget värvi annustamissüstalt.

Müügiloo hoidja

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Taani

Tootja

a Fine House S.A.
Metaxa Ioanni 84,
Kropia, 194 41
Kreeka

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.