

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Jylamvo 2 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 2 mg af metótrexati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Einn ml af lausn inniheldur 2 mg af metýlhýdroxýbensóati (sem natríumsalt) og 0,2 mg af etýlhýdroxýbensóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Ljósugul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Jylamvo er notað við eftirfarandi ábendingum:

Við gígta- og húðsjúkdómum

- Virk iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum.
- Fjölliðagígtaform af virkri, alvarlegri, sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA) hjá unglingum og börnum 3 ára og eldri, þegar svörun við bólgueyðandi gígta-lyfjum (NSAID) er ófullnægjandi.
- Alvarlegur, þrálátur sóri, sem dregur úr starfsgetu og sýnir ekki næga svörun við öðrum meðferðum á borð við ljósameðferð, meðferð með psoraleni og útfólubláum A geislum (PUVA) og retínóíðum, og alvarleg soralíðbólga hjá fullorðnum sjúklingum.

Við krabbameini

- Viðhaldsmeðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði (ALL) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 3 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Metótrexat skal aðeins ávísað af læknum sem eru sérfræðingar í notkun metótrexats og skilja fyllilega áhættuna tengda meðferð með metótrexati.

Skammtar

Gígta- og húðsjúkdómar

Mikilvæg varnaðarorð varðandi skömmtn Jylamvo (metótrexats)

Við meðferð gíttar- eða húðsjúkdóma má **aðeins** taka Jylamvo (metótrexat) **einu sinni í viku**. Röng skömmtn við notkun Jylamvo (metótrexats) getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. dauða. Lesið þennan kafla samantektar á eiginleikum lyfs mjög vandlega.

Sá sem ávísar lyfinu skal tryggja að sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra geti fylgt meðferðaráætlun með skömmtn einu sinni í viku.

Sá sem ávísar lyfinu skal skrá inntökudag lyfsins á lyfið.

Skammtur og lengd meðferðar eru ákveðin sérstaklega fyrir hvern og einn, byggt á klínískum upplýsingum um sjúkling og þol gagnvart metótrexati. Meðferð við iktsýki, alvarlegri sjálfvakinni barnaliðagigt, alvarlegum sóra og alvarlegri sóraliðbólgu er langtímameðferð.

Ekki skal gefa meira en 25 mg (12,5 ml) á viku. Stærri skammtar en 20 mg (10 ml)/viku geta valdið verulegri aukningu eiturvekana, einkum beinmergsbælingu.

Að auki skal gefa samtímis uppbótarmeðferð með 5 mg af fólínsýru tvisvar í viku (nema daginn sem lyfjagjöf fer fram).

Skömmtn handa fullorðnum sjúklingum með iktsýki

Ráðlagður upphafsskammtur er 7,5 mg (3,75 ml) af metótrexati einu sinni í viku.

Byggt á virkni sjúkdóms og þoli sjúklings má auka skammtinn smátt og smátt um 2,5 mg (1,25 ml) á viku.

Búast má við svörun við meðferð eftir u.þ.b. 4-8 vikur.

Þegar tilætluðum árangri af meðferð er náð skal smátt og smátt minnka skammtinn niður í minnsta árangursríka viðhaldsskammt.

Hugsanlegt er að einkenni komi fram að nýju eftir að meðferð er hætt.

Skömmtn handa börnum og unglingum með fjölíðagíttarform afsjálfvakta barnaliðagigt (JIA)

Sjúklingum með barnaliðagigt skal ávallt vísa til gíttardeildar sem sérhæfir sig í meðferð barna/unglinga.

Ráðlagður skammtur er 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² líkamsyfirborðs/viku. Ef meðferð ber ekki árangur má auka vikulega skömmtn í 20 mg (10 ml)/m² líkamsyfirborðs/viku. Hins vegar skal viðhafa tíðara eftirlit ef skammtar eru auknir.

Skömmtn handa fullorðnum með alvarlegan sóra og fullorðum sjúklingum með sóraliðbólgu

Ráðlagt er að gefa þrífuskammt sem nemur 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) einni viku áður en meðferð er hafin, til þess að greina snemmkomnar aukaverkanir. Ef viðeigandi rannsóknarpróf eru eðlileg einni viku seinna má hefja meðferð. Ráðlagður upphafsskammtur er 7,5 mg (3,75 ml) af metótrexati einu sinni í viku. Auka skal skammtinn smátt og smátt en hann á þó almennt ekki að vera stærri en vikuskammtur sem nemur 25 mg (10 ml) af metótrexati. Venjulegur skammtur er 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) tekinn einu sinni í viku. Skammtar sem eru stærri en 20 mg (10 ml) á viku geta valdið verulegri aukningu eiturvekana, einkum beinmergsbælingu.

Almennt má búast við svörun við meðferð eftir u.þ.b. 4-8 vikur. Þegar tilætluðum árangri af meðferð er náð skal smátt og smátt minnka skammtinn niður í minnsta árangursríka viðhaldsskammt.

Krabbamein*Skömmtn við bráðu eitilfrumuhvítblæði*

Metótrexat í litlum skömmtum er notað til viðhaldsmeðferðar við bráðu eitilfrumuhvítblæði hjá börnum 3 ára og eldri, unglingum og fullorðnum þegar um er að ræða flóknar meðferðaráætlanir samhliða öðrum frumuhemjandi lyfjum. Meðferð skal vera í samræmi við gildandi meðferðarleiðbeiningar.

Almennt eru stakir viðurkenndir skammtar á bilinu 20-40 mg (10-20 ml)/m² líkamsyfirborðs.

Ef metótrexat er gefið samhliða öðrum krabbameinslyfjameðferðum skal taka mið af hugsanlegri skörun eiturvekana vegna annarra lyfja við skömmtun.

Stærri skammta skal gefa í æð.

Börn

Gæta skal varúðar við notkun metótrexats handa börnum. Meðferð skal vera í samræmi við gildandi, birtar meðferðarleiðbeiningar fyrir börn (sjá kafla 4.4).

Skammtar eru venjulega byggðir á líkamsyfirborði sjúklings og viðhaldsmeðferð er langtímameðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Nota skal metótrexat með varúð handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aðlaga skal skammtinn sem hér segir fyrir sjúklinga með iktsýki, sjálfvakta barnaliðagigt, sóra og sóraliðbólgu. Hvað varðar ábendinguna krabbamein gilda einnig tilmæli í birtum meðferðarleiðbeiningum.

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	% skammts til lyfjagjafar
>60	100
30- 59	50
<30	Ekki má gefa Jylamvo.

Skert lifrastarfsemi

Metótrexat skal aðeins gefa með mikilli varúð, ef það er gefið yfir höfuð, hjá sjúklingum sem eru með eða hafa fengið verulegan lifarsjúkdóm, einkum ef hann stafar af notkun áfengis. Ef gallrauðagildi eru >5 mg/dl (85,5 µmol/l) skal ekki nota metótrexat (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki er mælt með notkun handa börnum yngri en 3 ára þar sem ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um verkun og öryggi varðandi þennan hóp sjúklunga.

Aldraðir

Íhuga skal að minnka skammta hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri) þar sem lifrar- og nýrnastarfsemi og fólínsýruforði minnka með hækkandi aldri. Auk þess er mælt með nánú eftirliti með sjúklingum hvað varðar snemmkomin merki um eiturvekanir (sjá kafla 4.4, 4.5, 4.8 og 5.2).

Sjúklingar með sjúklega vökvæðun (fleiddruvökvi, skínuholsvökvi)

Þar sem helmingunartími metótrexats getur lengst fjórfalt hjá sjúklingum með sjúklega vökvæðun getur þurft að minnka skammtinn og í sumum tilfellum jafnvel að hætta notkun metótrexats (sjá kafla 4.4 og 5.2). Meta á hversu mikið skuli minnka skammta í hverju einstöku tilfelli.

Lyfjagjöf

Jylamvo er aðeins til inntöku.
Taka má lyfið með eða án matar.

Lausnin fæst tilbúin til notkunar og hana þarf að gleypa með dálitlu vatni til þess að fjarlægja hugsanlegar leifar metótrexats úr munnholinu.
10 ml munngjafarsprauta til skömmtunar fylgir með svo mæla megir nákvæmlega ávísaðan skammt (sjá fylgiseðil).

Ef inntaka ber ekki árangur skal skipta yfir í stungulyf. Þetta má gera með því að gefa metótrexat í vöðva eða undir húð og mælt er með því fyrir sjúklinga sem sýna ekki nægt frásog við notkun metótrexats til inntöku eða sem þola inntöku ekki vel.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Skert lifrarstarfsemi (gallrauðagildi eru >5 mg/dl [$85,5 \mu\text{mol/l}$], sjá kafla 4.2)
- Misnotkun áfengis
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín., sjá kafla 4.2)
- Undirliggjandi blóðsjúkdómar, svo sem vanþroski í beinmergsvef, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða verulegt blóðleysi
- Ónæmisbæling
- Alvarlegar, bráðar eða langvinnar sýkingar, svo sem berklar og HIV
- Munnbólga, sár í munnholi og þekkt virk sár í meltingarvegi
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)
- Samtímis bólusetning með lifandi bóluefnum

Auk þess, hvað varðar aðrar ábendingar en krabbamein

- Meðganga (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mixtúran inniheldur 2 mg af metótrexati í hverjum ml af lausn; skammtasprautan er kvörðuð í ml en ekki mg; gæta skal þess að ávísa réttu skammtarúmmáli.

Upplýsa verður sjúklinga með gigtar- og húðsjúkdóma á ótvíræðan hátt um að meðferð skuli aðeins fara fram einu sinni í viku en ekki daglega. Röng notkun metótrexats getur valdið alvarlegum og jafnvel banvænum aukaverkunum. Gefa skal heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklinum skýr fyrirmæli.

Sá sem ávísar lyfinu skal láta skrá inntökudag lyfsins á lyfið.

Sá sem ávísar lyfinu skal ganga úr skugga um það að sjúklingar skilji að aðeins skal taka Jylamvo (metótrexat) einu sinni í viku.

Sjúklinga verður að upplýsa um mikilvægi þess að fylgja inntöku einu sinni í viku.

Hafa þarf viðeigandi eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur svo greina megir og meta merki um hugsanlegar eiturverkanir eða aukaverkanir án tafar.

Því skal metótrexat aðeins gefið af eða undir umsjón lækna með þekkingu og reynslu hvað varðar meðferð með andmetabólítum.

Hafa skal afar strangt eftirlit með sjúklingi í kjölfar fyrri geislameðferðar (einkum á mjaðmagrind), starfsskerðingar í blóðmyndandi kerfi (t.d. eftir fyrri geisla- eða krabbameinslyfjameðferð), skerts almennts heilsufars og auk þess við háan aldur og hjá mjög ungum börnum.

Vegna möguleika á alvarlegum eða jafnvel banvænum eiturverkunum skal læknirinn sem hefur umsjón með meðferðinni upplýsa sjúklinga vandlega um mögulega áhættu (svo sem snemmkomin merki og einkenni um eiturverkanir) og ráðlagðar öryggisráðstafanir. Upplýsa skal sjúklinga um að

þeir verði að láta lækinn vita tafarlaust ef einhver einkenni koma fram um ofskömmun og að hafa þurfi eftirlit með ofskömmun (þ.m.t. regluleg rannsóknarpróf).

Stærri skammtar en 20 mg (10 ml)/viku geta valdið verulegri aukningu eiturverkana, einkum beinmergsbælingu.

Vegna seinkunar á útskilnaði metótrexats hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal meðhöndla þá með sérstakri aðgát og aðeins með litlum skömmtum af metótrexati (sjá kafla 4.2).

Metótrexat skal aðeins gefa með varúð, ef það er gefið yfir höfuð, hjá sjúklingum sem eru með verulegan lifarsjúkdóm, einkum ef hann stafar/stafaði af notkun áfengis.

Frjósemi

Tilkynnt hefur verið um að metótrexat valdi skerðingu á frjósemi, fækkun sáðfrumna, tíðatruflun og tíðaleysi hjá mönnum, meðan á meðferð stendur og í stuttan tíma eftir að henni er hætt. Það getur haft áhrif á sæðismyndun og eggmyndun meðan á lyfjagjöf stendur, en slík áhrif virðast ganga til baka þegar meðferð er hætt.

Vansköpunaráhrif og áhætta varðandi æxlun

Metótrexat veldur eiturverkunum á fósturvísu, fósturláti og vansköpun fóstura hjá mönnum. Því skal ræða hugsanleg áhrif á æxlun, fósturmissi og meðfæddar vanskapanir við kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri (sjá kafla 4.6).

Við öðrum ábendingum en krabbameini þarf að staðfesta að þungun sé ekki fyrir hendi áður en Jylamvo er notað. Ef konur á barneignaraldri fá meðferð verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karlmenn í kafla 4.6.

Ráðlagðar rannsóknir og öryggisráðstafanir

Áður en meðferð er hafin eða hafin á ný eftir batatímabil

Blóðkornatalning ásamt deilitalningu hvítkorna og blóðflögum, lifrarendím, gallrauði, albúmín í sermi, röntgenmyndataka af lungum og próf á starfsemi nýrna. Ef klínísk ábending liggur fyrir skal útiloka berkla og lifrabólgu B og C.

Meðan á meðferð stendur

Framkvæma þarf eftirfarandi próf vikulega fyrstu tvær vikurnar og síðan á tveggja vikna fresti í mánuð; eftir það a.m.k. einu sinni í mánuði næstu sex mánuði og síðan a.m.k. á þriggja mánaða fresti, byggt á hvítkornafjölda og ástandi sjúklingsins.

Íhuga skal tíðara eftirlit þegar skammtur er aukinn. Einkum skal fylgjast með öldruðum sjúklingum með stuttu millibili hvað varðar snemmkomin merki um eiturverkanir (sjá kafla 4.2).

- Skoða skal munn og háls með tilliti til breytinga á slímhúð.
- Blóðkornatalning ásamt deilitalningu hvítkorna og blóðflögum. Bæld blóðmyndun af völdum metótrexats kann að koma snögglega fram og við skammta sem virðast öruggir. Alvarleg fækkun hvítkorna eða blóðflagna gefur til kynna að tafarlaust skuli hætta meðferð og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð. Hvetja skal sjúklinga til að tilkynna læknum um öll merki og einkenni sem gefa sýkingu til kynna. Hjá sjúklingum sem fá samtímis lyf sem valda eiturverkunum á blóði (t.d. leflúnómíð) skal fylgjast náið með blóðhag og blóðflögum.
- Lifrarpróf
Ekki skal hefja meðferð og hætta skal henni ef viðvarandi eða veruleg frávík koma fram á lifrarprófum, öðrum rannsóknum á lifrartreftjun sem ekki eru ífarandi eða á vefjasýnum úr lifur.

Tilkynnt hefur verið um skammvinna hækkun transamínasa sem nemur tvisvar eða þrisvar sinnum eðlilegum efri mörkum hjá sjúklingum með tíðnina 13-20%. Viðvarandi hækkun á lifrarensímum og/eða lækkun albúmíns í sermi geta gefið til kynna alvarlegar eiturvekanir á lifur. Ef um er að ræða viðvarandi hækkun á lifrarensímum skal íhuga að minnka skammtinn eða hætta meðferð.

Ekki er víst að hægt sé að segja fyrir um vefjafræðilegar breytingar, trefjun og sjaldnar skorpulifur út frá óeðlilegum lifrarprófum. Í sumum tilvikum skorpulifrar eru transamínasar eðlilegir. Því skal íhuga greiningaraðferðir sem ekki eru ífarandi til að fylgjast með ástandi lifrar, auk lifrarprófa. Íhuga skal töku lifrarsýna hjá hverjum einstaklingi fyrir sig að teknu tilliti til fylgisjúkdóma sjúklingsins, sjúkrasögu og áhættu sem tengist töku vefjasýnis. Áhættuþættir fyrir eiturvekanir á lifur eru meðal annars óhöfleg áfengisneysla, viðvarandi hækkun lifrarensíma, saga um lifrarsjúkdóm, fjölskyldusaga um arfgenga lifrarsjúkdóma, sykursýki, offita og fyrri snerting við lyf eða efni sem hafa eiturvekanir á lifur og langvarandi meðferð með metótrexati.

Ekki skal gefa önnur lyf til viðbótar sem hafa eiturvekanir á lifur meðan á meðferð með metótrexati stendur, nema brýna nauðsyn beri til. Fordast skal neyslu áfengis (sjá kafla 4.3 og 4.5). Fylgjast skal nánar með lifrarensímum hjá sjúklingum sem taka önnur lyf samhliða sem hafa eiturvekanir á lifur.

Gæta skal aukinnar varúðar hjá sjúklingum með insúlínháða sykursýki við meðferð með metótrexati, þar sem skorpulifur hefur komið fram í einstökum tilfellum án nokkurrar hækkunar transamínasa.

- Hafa skal eftirlit með *nýrnastarfsemi* með nýrnastarfsemi með prófunum á starfsemi nýrna og þvagrannsóknunum. Ef kreatíníngildi hækka í sermi skal minnka skammtinn. Ef úthreinsun kreatíníns í sermi er minni en 30 ml/mín., skal ekki veita meðferð með metótrexati (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Ekki skal hefja meðferð með í meðallagi stórum og stórum skömmtum af metótrexati ef pH gildi þvags eru lægri en 7,0. Prófa þarf sýrustigshækkun þvags með endurteknu eftirliti með pH gildum (gildi hærri en eða jöfn 6,8) a.m.k. fyrstu 24 klst. eftir að lyfjagjöf er hafin með metótrexati.

- Skoðun öndunarvega: Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um truflun á lungnastarfsemi og framkvæma skal próf á lungnastarfsemi ef á þarf að halda. Lungnatengd einkenni (einkum þurr hósti án uppgangs) eða ósértæk lungnabólga sem kemur fram við meðferð með metótrexati geta verið merki skaða sem getur reynst hættulegur svo stöðva þarf meðferð og veita náðið eftirlit. Þótt klínísk einkenni séu mismunandi þjást sjúklingar með lungnasjúkdóma af völdum metótrexats yfirleitt af hita, hósta, andnauð eða súrefnisskort. Taka þarf röntgenmynd af lungum svo útiloka megí sýkingu. Vart getur orðið við bráða eða langvinna millivefslungnabólgu, oft í tengslum við rauðkyrningafjöld, og tilkynnt hefur verið um dauðsföll. Upplýsa skal sjúklinga um hættu á lungnabólgu og ráðleggja þeim að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þeir fá þrálátan hósta eða þráláta andnauð.

Að auki hefur verið tilkynnt um lungnablöðrublæðingu vegna notkunar metótrexats við gigtarsjúkdómum og tengdum ábendingum. Þessi tilvik gætu einnig verið vegna æðabólgu og annarra fylgisjúkdóma. Hafa skal í huga, við grun um lungnablöðrublæðingu, að hefja rannsókn tafarlaust til að staðfesta greininguna.

Hætta skal notkun metótrexats hjá sjúklingum með lungnaeinkenni og framkvæma skal rannsókn tafarlaust (þ.m.t. röntgenmyndatöku af lungum) til þess að útiloka sýkingu og æxli. Ef grunur leikur á um lungnasjúkdóm af völdum metótrexats skal hefja meðferð með barksterum og ekki hefja meðferð aftur með metótrexati.

Lungnaeinkenni kalla á hraða sjúkdómsgreiningu og að meðferð sé hætt með metótrexati. Lungnasjúkdómar af völdum metótrexats, svo sem lungnabólga, geta reynst bráðir og komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur, eru ekki alltaf fyllilega afturkræfir og hafa þegar komið fram við alla skammta (þ.m.t. litla skammta sem námu 7,5 mg (3,75 ml)/viku).

Tækifærissýkingar geta komið fram við meðferð með metótrexati, þ.m.t. *Pneumocystis jiroveci* lungnabólga sem getur einnig reynst banvæn. Ef sjúklingur fær lungnaeinkenni skal íhuga möguleika á því að um *Pneumocystis jiroveci* lungnabólgu sé að ræða.

Sérstakrar aðgátar er þörf hjá sjúklingum með skerta lungnastarfsemi.

Sérstakrar aðgátar er einnig þörf þegar um óvirkar langvinnar sýkingar er að ræða (t.d. ristil, berkla, lifrabólgu B eða C) þar sem möguleiki er fyrir hendi á virkjun slíkra sýkinga.

Skert nýrnastarfsemi og sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu

Þar sem metótrexat hverfur að mestu leyti brott um nýru er búist við aukinni þéttni þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Ef skert nýrnastarfsemi er hugsanleg (t.d. hjá öldruðum einstaklingum) skal eftirlit fara fram með styttra millibili. Þetta á einkum við þegar lyf sem hafa áhrif á brotthvarf metótrexats eða lyf sem valda nýrnaskemmdum (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf) eða geta hugsanlega leitt til skertrar blóðmyndunar eru gefin samhliða.

Ef áhættuþættir á borð við raskanir á nýrnastarfsemi eru til staðar, þ.m.t. væg skerðing á nýrnastarfsemi, er ekki mælt með samhliða lyfjagjöf með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Vessaþurrð kann einnig að auka eiturverkanir af völdum metótrexats.

(Sjá eftirlit með nýrnastarfsemi)

Ónæmiskerfi

Vegna áhrifa metótrexats á ónæmiskerfið kann það að skerða svörun við bólusetningum og hafa áhrif á niðurstöður ónæmisprófa. Ekki skal gefa samtímis bólusetningu með lifandi bóluefnum.

Illkynja eitlaæxli

Illkynja eitlaæxli kunna að koma fram hjá sjúklingum sem fá metótrexat í litlum skömmtum og í slíkum tilfellum verður að hætta meðferð. Ef eitlaæxli ganga ekki til baka af sjálfsdáðum verður að hefja frumudrepani meðferð.

Fleiðruvökvi eða skínuholsvökvi

Drena skal fleiðruvökva og skínuholsvökva áður en meðferð er hafin með metótrexati (sjá kafla 4.2).

Aðstæður sem valda vessaþurrð, svo sem uppköst, niðurgangur eða munnbólga

Aðstæður sem valda vessaþurrð, svo sem uppköst, niðurgangur eða munnbólga, geta aukið eiturverkanir vegna hækkaðs magns virka innihaldsefnisins. Ef svo er verður að hætta meðferð með metótrexati þar til einkenni hafa horfið.

Mikilvægt er að greina hvort aukning hefur orðið á magni virka innihaldsefnisins innan 48 klst. eftir að meðferð er hafin því annars geta komið fram óafturkræfar eiturverkanir af völdum metótrexats.

Niðurgangur og sáramunnbólga geta verið merki um eiturverkanir og kalla á það að meðferð sé hætt, annars er hætt á þarmabólgu ásamt blæðingu og dauða af völdum götunar í þörmum. Ef vart verður við blóðug uppköst, svartar hægðir eða blóð í hægðum þarf að hætta meðferð.

Uppbótarmeðferð með fólínsýru

Ef bráð eiturverkun á sér stað af völdum metótrexats er hugsanlegt að sjúklingar þurfi að fá meðferð með fólíníksýru. Hjá sjúklingum með iktsýki eða sóra kann uppbótarmeðferð með fólínsýru eða fólíníksýru að draga úr eiturverkunum metótrexats, svo sem einkennum í meltingarfærum, munnbólgu,

hármis og hækkuðum lifrarensímum.

Mælt er með því að athuga gildi B12 vítamíns áður en uppbótarmeðferð er hafin með fólínsýru, einkum hjá fullorðnum eldri en 50 ára, þar sem inntaka fólínsýru kann að dylja skort á B12 vítamíni.

Vítamín

Vítamínblöndur eða aðrar vörur sem innihalda fólínsýru, fólíníksýru eða afleiður þeirra kunna að draga úr verkun metótrexats (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Ljósnaemi

Ljósnaemi sem lýsir sér með slæmum sólbruna hefur komið fram hjá sumum sem fá metótrexat (sjá kafla 4.8). Forðast á útsetningu fyrir sterku sólarljósi eða UV-ljósi nema samkvæmt læknisráði. Sjúklingar eiga að nota fullnægjandi sólarvörn til varnar sterku sólarljósi.

Húðbólga af völdum geislunar og sólbruni kunna að koma fram að nýju meðan á meðferð stendur með metótrexati (húðviðbrögð vegna geislunar). Sóra-tengd sár geta versnað við UV geislun og samhliða lyfjagjöf með metótrexati.

Eiturverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundun banvæn húðviðbrögð, þar með talið eitrunardrep í húðþekju (Lyells heilkenni) eða Stevens-Johnson heilkenni í kjölfar stakra eða margra skammta af metótrexati.

Heilakvilli/hvítfrumnaheilakvilli

Þar sem tilfelli heilakvilla/hvítfrumnaheilakvilla hafa komið fram hjá krabbameinssjúklingum sem fengu meðferð með metótrexati er heldur ekki hægt að útiloka slíkt hjá sjúklingum þar sem lyfið er notað við öðrum ábendingum en krabbameini.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fá metótrexat, aðallega við samhliða notkun annarra ónæmisbælandi lyfja. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn og skal höfð í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með ný eða versnandi einkennum frá taugakerfi.

Varnaðarorð í tengslum við hjálparefni

Þetta lyf inniheldur natríum metýlparahýdroxýbensóat (E219) og etýlparahýdroxýbensóat (E214). Það kann að valda ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Íhuga skal hættu á milliverkunum milli bólgueyðandi gigtarlyfja og metótrexats hjá sjúklingum sem fá litla skammta af metótrexati, einkum ef nýrnastarfsemi er skert. Ef þörf er á samsettri meðferð skal fylgjast með blóðkornatalningu og nýrnastarfsemi. Sýna skal aðgát ef bæði bólgueyðandi gigtarlyf og metótrexat eru gefin á innan við 24 klst. tímabili þar sem slíkt getur valdið hækkun metótrexats í blóðvökva og þar með aukið eiturverkanir. Dýrarannsóknir sýndu að lyfjagjöf bólgueyðandi gigtarlyfja, þ.m.t. salísýlsýru, olli minnkaðri pípluseytingu metótrexats og jók þar með eiturverkanir þess. Í klínískum rannsóknum þar sem bólgueyðandi gigtarlyf og salísýlsýra voru gefin saman hjá sjúklingum með iktsýki varð hins vegar ekki vart við aukningu aukaverkana. Halda má áfram að meðhöndla iktsýki með slíkum lyfjum meðan á meðferð stendur með metótrexat í litlum skömmtum, en aðeins undir ströngu lækniseftirliti.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem taka lyf sem geta hugsanlega valdið eiturverkunum á lifur meðan á meðferð stendur með metótrexati (t.d. leflúnómíð, asatíoprín, súlfasalasín og retínóíð), hvað varðar auknar eiturverkanir á lifur. Forðast skal neyslu áfengis meðan á meðferð stendur með metótrexati (sjá kafla 4.4). Regluleg áfengisneysla og gjöf með lyfjum sem valda eiturverkunum á lifur

auka líkur á aukaverkunum sem fela í sér eiturvekanir á lifur með metótrexati.

Gjöf annarra lyfja sem valda eiturvekunum á blóði eykur líkur á alvarlegum aukaverkunum metótrexats sem fela í sér eiturvekanir á blóð. Samtímis gjöf metamízóls og metótrexats getur aukið eiturvekanir metótrexats á blóð, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Þess vegna á að forðast samhliðagjöf.

Hafa ber í huga lyfjahvarfamilliverkanir milli metótrexats, krampaleysandi lyfja (lækkuð gildi metótrexats í sermi) og 5-flúorúrasíls (aukinn helmingunartími 5-flúorúrasíls).

Salísýlöt, fenýlbútasón, difenýlhýdantóín (= fenýtóín), barbítúröt, róandi lyf, getnaðarvarnarlyf til inntöku, tetrasýklín, amídópýrín-afleiður, súlfónamíð, tíasíð þvagræsilyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, doxorubicín og p-amínóbensósýra draga úr bindingu metótrexats við albúmín í sermi og auka því aðgengi og þar með eiturvekanir (óbein aukning skammta).

Próbenesíð og mildar lifrænar sýrur geta einnig dregið úr pípluseytingu metótrexats og því valdið á sama hátt óbeinni aukningu skammta.

Sýklalyf á borð við penisillín, glýkópeptíð, súlfónamíð, síprófloxasín og cefalótín geta í einstökum tilvikum dregið úr úthreinsun metótrexats um nýru þannig að þéttni metótrexats í sermi getur aukist og því fylgt eiturvekanir á blóð og meltingarfæri.

Sýklalyf til inntöku á borð við tetrasýklín, klóramfenikól og breiðvirk sýklalyf sem ekki frásogast kunna að draga úr frásogi metótrexats í þörmum eða trufla þarma- og lifrarhringrásina með því að hamla þarmaflóru eða bæla bakteríuumbrot.

Ef um er að ræða (fyrri) meðferð með lyfjum sem geta valdið aukaverkunum á beinmerg (t.d. súlfónamíðum, trímétóprími/súlfametoxasóli, klóramfenikóli, pírimetamíni) ber að hafa í huga hugsanlegar truflanir á blóðmyndun.

Samhliða meðferð með lyfjum sem geta valdið fólínsýruskorti (t.d. súlfónamíðum, trímétóprími/súlfametoxasóli) kann að valda auknum eiturvekunum af völdum metótrexats. Á sama hátt skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með fólínsýruskort.

Hins vegar getur samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem innihalda fólíníksýru eða vítamínblöndum sem innihalda fólínsýru eða afleiður hennar skert verkun metótrexats.

Samsetning metótrexats og súlfasalasíns getur magnað áhrif metótrexats þar sem súlfasalasín veldur hemlun á nýmyndun fólínsýru. Þetta getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum þó slíkt hafi aðeins komið fram hjá einstaka sjúklingi í allmörgum rannsóknum.

Cíklósporín kann að auka verkun og eiturvekanir metótrexats. Hætta er á of mikilli ónæmisbælingu ásamt hættu á eitilfrumufjölgun við notkun þessarar samsetningar.

Notkun köfnunarefnisoxíðs magnar áhrif metótrexats á umbrot fólats og það veldur auknum eiturvekunum á borð við alvarlega, ófyrirsjáanlega mergbælingu og munnbólgu og slæmar, ófyrirsjáanlegar eiturvekanir á taugar við ef um er að ræða gjöf í í heila- og mænuvökva. Þótt draga megi úr þessum áhrifum með því að gefa kalsíum fólínat skal forðast samhliða notkun köfnunarefnisoxíðs og metótrexats.

Samhliða lyfjagjöf prótónpumpuþemla á borð við ómeprasól eða pantóprasól getur valdið milliverkunum: samhliða lyfjagjöf metótrexats og ómeprasóls olli seinkuðu brotthvarfi metótrexats um nýru. Í einu tilfelli þar sem metótrexat var gefið ásamt pantóprasóli kom fram hemlun á brotthvarfi umbrotsefnisins 7-hýdroxýmetótrexats um nýru og vart varð við vöðvaverki og skjálfta.

Notkun prókarbasíns meðan á háskammta meðferð með metótrexati stendur eykur hættuna á skertri

nýrnastarfsemi.

Forðast skal óhóflega neyslu drykkja sem innihalda koffín eða teófyllín (kaffi, koffínbættir drykkir, svart te) meðan á meðferð stendur með metótrexati þar sem dregið getur úr áhrifum metótrexats vegna hugsanlegrar milliverkunar milli metótrexats og metýlxantína við adenósín viðtaka.

Samsett meðferð með metótrexati og leflúnómíði kann að auka hættu á blóðfrumnafæð.

Einkum þarf að sýna aðgát við samsetta meðferð með metótrexati og ónæmistemprandi lyfjum þegar um er að ræða bæklunaraðgerð sem fylgir mikil hættu á sýkingu.

Kólestryramín getur aukið annað brotthvarf metótrexats en um nýru með því að trufla þarma- og lifrarhringrásina.

Íhuga þarf möguleikann á seinkaðri úthreinsun metótrexats þegar það er gefið ásamt öðrum frumuhemjandi lyfjum.

Geislameðferð meðan á notkun metótrexats stendur getur aukið hættu á drepri í mjúkvæf eða beinum.

Metótrexat getur dregið úr úthreinsun teófyllíns. Við samhliða meðferð með metótrexati skal því hafa eftirlit með teófyllín gildum í sermi.

Samhliða lyfjagjöf merkaptópúríns og metótrexats getur aukið aðgengi merkaptópúríns, hugsanlega vegna hemlunar á umbrotum merkaptópúríns.

Vegna mögulegra áhrifa metótrexats á ónæmiskerfið kann það að veita falskar niðurstöður bólusetninga og prófa (ónæmisaðgerðir til þess að meta ónæmissvörun). Meðan á meðferð stendur með metótrexati skal forðast samtímis bólusetningu með lifandi bóluefnum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir kvenna

Konur mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð stendur með metótrexati og nota þarf örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur með metótrexati og í a.m.k. 6 mánuði eftir það (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð er hafin þarf að upplýsa konur á barneignaraldri um hættu á vansköpunum í tengslum við metótrexat og útiloka þarf með viðeigandi aðferðum að þungun sé fyrir hendi, t.d. þungunarpróf. Meðan á meðferð stendur skal endurtaka þungunarpróf eftir því sem klínísk þörf er á (t.d. eftir að hlé er gert á getnaðarvörn). Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir verða að fá ráðgjöf um getnaðarvarnir og þungun.

Getnaðarvarnir karla

Ekki er þekkt hvort metótrexat kemur fram í sæði. Metótrexat reyndist valda eiturverkunum á erfðaeefni í dýrarannsóknum svo ekki er hægt að útiloka algjörlega hættu á eiturverkunum á erfðaeefni sáðfruma. Takmörkuð klínísk gögn gefa ekki til kynna aukna hættu á vansköpunum eða fósturmissi eftir útsetningu föður fyrir litlum skömmtum af metótrexati (innan við 30 mg [15 ml]/viku). Hvað stærri skammta varðar liggja ekki fyrir nægar upplýsingar til þess að meta hættu á vansköpunum eða fósturmissi eftir útsetningu föður.

Til varúðar er kynferðilega virkum karlkyns sjúklingum eða kvenkyns mökum þeirra ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð karlkyns sjúklings stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að notkun metótrexats er hætt. Kalmenn skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að notkun metótrexats er hætt.

Meðganga

Ekki má nota metótrexat á meðgöngu við öðrum ábendingum en krabbameini (sjá kafla 4.3). Ef

Þungun á sér stað meðan á meðferð stendur með metótrexati og í allt að sex mánuði eftir það skal lækni veita ráðleggingar varðandi hættu á skaðlegum áhrifum á barnið í tengslum við meðferð og framkvæma skal ómskoðanir til þess að staðfesta eðlilegan þroska fósturs. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun með metótrexati, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 5.3). Metótrexat hefur valdið fósturskemmdum hjá mönnum; tilkynnt hefur verið um það það hafi valdið fósturláti, fósturmissi og/eða arfgengum frávikum (tengdum höfuðkúpu og andliti, hjarta og æðum, miðtaugakerfi og útlimum).

Metótrexat er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum sem veldur aukinni hættu á fósturmissi, skertum vexti í móðurkviði og meðfæddum vansköpunum ef útsetning á sér stað á meðgöngu.

- Tilkynnt var um fósturmissi hjá 42,5% þunguðum konum sem fengu meðferð með litlum skömmtum af metótrexati (innan við 30 mg [15 ml]/viku), samanborið við 22,5% hjá sjúklingum með sama sjúkdóm sem fengu önnur lyf en metótrexat.
- Meiriháttar fæðingargallar komu fram við 6,6% lifandi fæðinga hjá konum sem fengu meðferð með litlum skömmtum af metótrexati (innan við 30 mg [15 ml]/viku) á meðgöngu, samanborið við u.þ.b. 4% lifandi fæðinga hjá sjúklingum með sama sjúkdóm sem fengu önnur lyf en metótrexat.

Ekki liggja nægar upplýsingar fyrir varðandi útsetningu fyrir metótrexati á meðgöngu sem nemur meira en 30 mg (15 ml)/viku en búist er við aukinni tíðni fósturmissis eða meðfæddra vanskapana, einkum við skammta sem algengt er að nota við krabbameini.

Tilkynnt hefur verið um eðlilega meðgöngu þegar töku metótrexats var hætt fyrir getnað.

Þegar metótrexat er notað við krabbameini skal ekki gefa það á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Í hverju tilfelli skal vega ávinning af meðferð gegn hugsanlegri áhættu fyrir fóstur. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á töku metótrexats stendur skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Þar sem metótrexat berst í brjóstamjólki og kann að valda eiturverkunum hjá börnum sem eru á brjósti er meðferð frábending meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3). Ef notkun reynist nauðsynleg meðan á brjóstagjafartímabili stendur þarf að hætta brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Metótrexat hefur áhrif á sæðismyndun og eggmyndun og kann að draga úr frjósemi. Hjá mönnum hefur verið tilkynnt um að metótrexat hafi valdið sæðisfrumnaeklu, tíðatruflunum og tíðaleysi. Þessi áhrif virðast geta gengið til baka í flestum tilvikum eftir að meðferð er hætt. Ef um krabbamein er að ræða er mælt með að konur sem fyrirhuga þungun leiti ráðlegginga hjá erfðaráðgjafadeild áður en meðferð hefst, ef mögulegt er, og karlmenn ættu að leita ráðgjafar varðandi hugsanlega geymslu sæðis áður en meðferð er hafin þar sem metótrexat getur valdið eiturverkunum á erfðaeftni við stóra skammta (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metótrexat hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem vart getur orðið við truflanir í miðtaugakerfi á borð við þreytu, sundltilfinningu eða svefnhöfða meðan á meðferð stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Almennt eru nýgengi og alvarleiki aukaverkana talin vera skammtaháð.

Við æxlishefjandi meðferð eru mergbæling og slímhúðarbólga helstu eiturvekanir sem takmarka skammta af metótrexati. Alvarleiki þessara verkana fer eftir skammti, lyfjaleið og lengd notkunar metótrexats. Slímhúðarbólga kemur yfirleitt fram u.þ.b. 3 til 7 dögum eftir notkun metótrexats en hvítfrumnafæð og blóðflagnafæð koma yfirleitt fram í kjölfarið nokkrum dögum seinna. Hjá sjúklingum þar sem brotthvarfsferlar eru óskertir ganga mergbæling og slímhúðarbólga yfirleitt til baka innan 14 til 28 daga.

Alvarlegustu aukaverkanirnar af völdum metótrexats eru meðal annars beinmergsbæling, eiturvekanir á lungu, eiturvekanir á lifur, eiturvekanir á nýru, eiturvekanir á taugar, segarek, bráðafnæmislost og Stevens-Johnson heilkenni.

Algengustu (mjög algengar) aukaverkanirnar af völdum metótrexats eru meðal annars truflanir í meltingarfærum (t.d. munnbólga, meltingarónot, kviðverkir, ógleði, lystarleysi og frávik á lifrarprófum (t.d. hækkun alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT), gallrauða, alkalín fosfatas). Aðrar aukaverkanir sem koma oft fyrir (algengar) eru hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, höfuðverkur, þreyta, svefnhöfði, lungnabólga, millivefs lungnablöðrubólga/millivefslungnabólga oft ásamt rauðkyrningageri, sáramyndun í munni, niðurgangur, úþpot, roði og kláði.

Tíðni og vægi aukaverkana fara eftir skömmtun og tíðni lyfjagjafar með metótrexati. Þar sem alvarlegar aukaverkanir kunna jafnvel að koma fram við litla skammta skiptir miklu máli að lækningin sem hefur umsjón með meðferð hafi náði eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Flestar aukaverkanir ganga til baka ef þær greinast snemma. Ef vart verður við slíkar aukaverkanir skal annaðhvort minnka skammtinn eða hætta meðferð og grípa til viðeigandi mótaðgerða (sjá kafla 4.9). Meðferð með metótrexati skal aðeins hefja á ný af mikilli varúð, eftir vandlegt mat á nauðsyn meðferðar og með aukinni aðgát hvað varðar endurkomu eiturvekana.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðnin á töflunni er skilgreind samkvæmt MedDRA flokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýkingar	Tækifærissýkingar (stundum banvænar),	Ristill	Blóðsýking, sýkingar af völdum stórfrumuveiru.	Nócardíusýki, váfumygla og sætumygla, dreifður áblástur
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Eitlaæxli ¹			
Blóð og eitlar		Hvítfrumnafæð, Blóðflagnafæð, Blóðleysi	Blóðfrumnafæð, kyrningahrap, blóðmyndunar-	Risakímfrumu-blóðleysi	Beinmergsbæling (alvarleg), vanmyndunarblóðleysi,	Blæðing

			raskanir		eitilfrumnafjölgunarröskun ² , rauðkyrningafjöld, dauðkyrningafæð, kímfrumueitlakvilli.	
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost, hiti, kuldahrollur		Ónæmisbæling, ofnæmisæðabólga (einkenni alvarlegrar eiturverkunar), gammaglóbúlínskortur	
Efnaskipti og næring			Sykursýki			
Geðræn vandamál			Þunglyndi	Geðsveiflur	Svefnleysi	
Taugakerfi		Höfuðverkur, þreyta, svefnhöfði	Krampar, svimi, rugl, þunglyndi	Helftarslekja, lömunarsnertur	Heilabjúgur, bráð heilahimnubólga án sýkingar ásamt mengisertingu (lömun, uppköst), svefnhöfði, skammvinn og væg vitræn skerðing, geðrof, málstol, verkir, vöðvaslen, náladofi/ snertiskynsminnkun, breytt bragðskyn (málmbragð), pirringur, tormæli, óvenjuleg tilfinning í höfuðkúpu, eyrnasuð	Heilakvilli/ Hvítfrumnaheilakvilli
Augu	-	-		Alvarlegar sjóntruflanir	Sjónukvilli, tárubólga	-
Hjarta	-	-	-	Gollurshúsbólga, gollurshúsvökvi, gollurshúsp-röng	-	-
Æðar				Segamyndun (þ.m.t. segamyndun í slagæðum og heila, segabláæðabólga, segamyndun í djúpbláæðum, segamyndun í sjónu, lungnasegarek), lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Millivefslungna-blöðrubólga/ millivefslungnabólga (getur verið banvænt)	Lungnatrefjun	Öndunarlömun, astmalík einkenni í berkjum á borð við hósta, andnað og	<i>Pneumocystis jiroveci</i> lungnabólga og aðrar lungnasýkingar, langvinnur teppusjúðómur í lungum, fleiðruvökvi	Lungnablöðrublæðing ³

				meinafræðileg breytingar á lungnaprófum, kokkbólga		
Meltingarfæri	Lystarleysi, ógleði, uppköst, kviðverkir, bólga og sáramyndun í slímhúð í munni og hálsi, munnbólga, meltingarón ot	Niðurgangur	Sáramyndun og blæðing í meltingarvegi	Brisbólga, þarmabólga, vanfrásog, sortusaur, tannholdsbólga	Eitrunarrisastill, blóðug uppköst	
Lifur og gall	Hækkuð lifrartengd ensím (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalín fosfatasi og gallrauði)		Fitulifur, trefjun og skorpulifur, lækkun albúmins í sermi	Bráð lifrabólga og eiturvekanir á lifur	Bráðar lifrarskemmdir, lifrabíln, virkjun langvinnrar lifrabólgu	Lifrabólga og lifrabíln ⁴
Húð og undirhúð		Húðroði, útpot, kláði	Alvarleg einkenni vegna eiturvekana: bláæðabólga, útbrot á húð sem líkjast áblæstri, Stevens- Johnson heilkenni, eitrunardreplos í húðþekju (Lyell heilkenni), fjölgun gígtarhnúta, sársaukafull fleiður af völdum skellusóra, Ljósæmisviðbrögð, aukning litarefna í húð, hárlos, sár sem gróa illa, ofsakláði	Aukin litarbreyting á nöglum, naglarlos, þrymlabólur, depilblæðing, mar, regnbogaroði, roðaútbrot í húð, vefjaskemmdir af völdum sóra kunna að versna við samhliða UV meðferð, húðbólga vegna geislameðferðar og sólbruna getur komið fram að nýju	Bráð naglgerðisbólga, kýlasótt, háráðavíkkun, svitakirtlabólga	Húðflögnun/skinflagnin gsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur			Beinþynning, liðverkir, vöðvaverkir	Álagsbrot		Beindrep í kjálka (af völdum eitilfrumukr abbameins)
Nýru og þvagfæri			Nýrnakvilli, bólga og sáramyndun í þvagblöðru (hugsanlega ásamt blóðmigu), sársaukafull þvaglát	Nýrnabilun, þvagþurrð, þvagleysi, hækkun köfnunarefnis í blóði	Prótínmiga	
Æxlunarfæri og brjóst			Bólga og sáramyndun í	Fækkun sáðfrumna,	Ófrjósemi, kyndeyfð,	

			leggöngum	tíðatruflun	getuleysi, útfærð úr leggöngum, brjóstastækkun hjá körlum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað					Hiti	Bjúgur

¹ getur verið afturkræft - sjá 4.4

² Eitilkrabbamein/eitilfrumnafjölgunarröskun: tilkynnt hefur verið um stök tilvik eitilkrabbameins og annarra eitilfrumnafjölgunarraskana en þeim fækkaði eftir að meðferð með metótrexati var hætt.

³ hefur verið tilkynnt vegna notkunar metótrexats við gigtarsjúkdómum og tengdum ábendingum

⁴ sjá athugasemdir varðandi vefjasýni úr lifur í kafla 4.4

Börn

Búist er við aukaverkunum af sömu tíðni, gerð og vægi hjá börnum og unglingum og tíðkast hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni ofskömmtnunar

Einkenni ofskömmtnunar eftir inntöku hafa að mestu leyti með blóðmyndun og meltingarfæri að gera. Einkennin eru m.a. hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, mergbæling, slímhimnubólga, munnbólga, sáramyndun í munni, ógleði, uppköst, sáramyndun í meltingarfærum og blæðing.

Tilkynnt hefur verið um tilfelli ofskömmtnunar, stundum banvæn vegna þess að metótrexat til inntöku var ranglega tekið inn daglega en ekki vikulega. Í þessum tilvikum voru einkennin sem algengast var greint frá verkanir á blóðmynd og meltingarfæri.

Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum blóðsýkingar, blóðsýkingarlosts, nýrnabilunar og vanmyndunarblóðleysis.

Meðferð við ofskömmtnun

Kalsíum fólínat er sérstakt mótefni til þess að hlutleysa alvarlegar eiturvekanir metótrexats. Ef ofskömmtnun á sér stað fyrir slysni skal gefa skammt af kalsíum fólínati í bláæð eða í vöðva sem er jafn stór eða stærri en skammturinn af metótrexati innan 1 klst. og halda skömmtnun áfram þar til gildi metótrexats í sermi fara niður fyrir 10^{-7} mól/l.

Ef um er að ræða verulega ofskömmtnun getur þurft að gefa vökva og hækka sýrustig þvags til þess að koma í veg fyrir útfellingu metótrexats og/eða umbrotsefna þess í nýrnápíplum. Hvorki blóðskilun né kviðskilun hafa reynst bæta brotthvarf metótrexats. Tilkynnt hefur verið um árangursríka úthreinsun metótrexats með bráðri, endurtekinni blóðskilun þar sem notast var við háflæðiskilunarbúnað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemprunar, ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX03

Verkunarháttur

Metótrexat er fólínsýruhemill og sem andmetabólíti tilheyrir það flokki frumudrepandi virkra efna. Verkun þess felst í samkeppnishemlun ensímsins díhýdrófólat redúktasa og þar með hemlun DNA nýmyndunar.

Ekki hefur enn verið hægt að varpa ljósi á það hvort verkun metótrexats við meðhöndlun sóra, sóraliðbólgu og langvinnrar fjölíðagigtar stafi af bólgueyðandi eða ónæmisbælandi áhrifum eða að hversu mikilu leyti þéttni adenósíns utan frumna á bólgusvæðum stuðlar að þessum áhrifum.

Vefur þar sem hröð frumuskipting á sér stað, svo sem illkynja frumur, beinmergur, fósturfrumur, húðþekja og slímhúð, er venjulega viðkvæmari fyrir þessum áhrifum metótrexats. Frumufjölgun er meiri í illkynja æxlum en í eðlilegum vef og því getur metótrexat haft langvarandi áhrif á illkynja vöxt án þess að valda óafturkræfum skaða í eðlilegum vef.

Þegar sóri er fyrir hendi er frumufjölgun í þekjuvef verulega aukin samanborið við eðlilega húð. Það er þessi munur á frumufjölgun sem gefur tilefni til að nota metótrexat þegar um er að ræða einkar alvarleg, dreifð og tornæm tilfelli sóra og sóraliðabólgu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast metótrexat úr meltingarvegi. Þegar metótrexat er gefið í litlum skömmtum (7,5 mg/m² til 80 mg/m² líkamsyfirborðs) er meðalaðgengi metótrexats u.þ.b. 70 %, en hugsanlegt er að verulegur breytileiki komi fram bæði á milli einstaklinga og hjá sama einstaklingnum (25-100 %). Hámarksþéttni í sermi kemur fram á 1-2 klst.

Upplýsingar úr slembiraðaðri rannsókn hjá sjúklingum með barnaíktisýki (á aldrinum 2,8 til 15,1 ára) gáfu til kynna aukið aðgengi metótrexats til inntöku þegar það var tekið á fastandi maga. Hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt jókst staðlaða svæði undir ferlinum hvað varðar þéttni í blóðvökva/tímaferil (AUC) fyrir skammtinn af metótrexati eftir því sem aldur barna var hærri og reyndist minna en fram kom hjá fullorðnum. Staðlað AUC gildi skammts fyrir umbrotsefnið 7-hýdroxýmetótrexat var ekki háð aldri.

Dreifing

Metótrexat binst prótínum í sermi sem nemur u.þ.b. 50%. Að dreifingu lokinni safnast það að mestu leyti fyrir í lifur, nýrum og milta í formi pólýglútamats sem getur verið til staðar í margar vikur eða mánuði.

Meðal helmingunartíminn er 6-7 klst. og verulegur breytileiki kemur fram (3-17 klst.).

Helmingunartíminn getur lengst allt að því fjórfalt hjá sjúklingum sem eru með þrjú dreifingarrými (fleidruvökvi, skínuholsvökvi).

Umbrot

U.þ.b. 10 % af gefnum skammti umbrotnar í lifur. Megin umbrotsefnið er 7-hýdroxýmetótrexat.

Brotthvarf

Útskilnaður fer að mestu leyti fram í óbreyttu formi með gauklasíun og virkri seytingu um nýru í nærpíplu.

U.þ.b. 5-20 % af metótrexati og 1-5 % af 7-hýdroxýmetótrexati hverfa brott með galli. Veruleg þarma- og lifrarhringrás er fyrir hendi.

Greinileg seinkun er á brotthvarfi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Sem stendur er ekki vitað hvort brotthvarf sé skert hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Metótrexat berst yfir fylgjuþröskuld hjá rottum og öpum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Langvinnar eiturvekanir

Í rannsóknum á langvinnum eiturvekunum hjá músum, rottum og hundum komu eiturvekanir fram í formi skemmda í meltingarfærum, mergbælingu og eiturvekunum á lifur.

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Langtímarannsóknir á rottum, músum og hömstrum sýndu engin merki um æxlisvaldandi áhrif metótrexats. Metótrexat veldur erfðabreytingum og litningabreytingum *in vitro* og *in vivo*. Grunur leikur á um stökkbreytandi áhrif hjá mönnum.

Eiturvekanir á æxlun

Fósturskemmandi áhrif hafa komið fram hjá fjórum dýrategundum (rottum, músum, kaninum, köttum). Hjá rhesus öpum komu ekki fram neinar sambærilegar vanskapanir og hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Makrógól 400
Glýseról
Appelsínubragðefni
Súkralósi
Etýlparahýdroxýbensóat (E214)
Natríum metýlparahýdroxýbensóat (E219)
Sítrónusýrueinhýdrat
Þrínatríum sítrat
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Órofið glas
18 mánuðir

Eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin
3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.

Geymið glasið vel lokað (sjá kafla 6.6).

6.5 Gerð íláts og innihald

Rafgult 75 ml glas úr gleri af gerð III með barnalæsingum með öryggislokun (pólýprópýlen með útbreiddu pólýetýlen föðri) sem inniheldur 60 ml af mixtúru, lausn.

Hver pakkning inniheldur eitt glas, tengi fyrir LDPE glas og hvíta 10 ml pólýprópýlen skömmtunarsprautu (með stórum kvarðamerkingum með 1 ml millibili og litlum kvarðamerkingum með 0,25 ml millibili).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Örugg meðhöndlun

Hver sá sem meðhöndlar metótrexat skal þvo sér um hendurnar fyrir og eftir að skammtur er gefinn. Til þess að draga úr hættu á útsetningu skulu sjúklingar og umönnunaraðilar nota einnota hanska við meðhöndlun metótrexats.

Forðast þarf snertingu við húð eða slímhúð. Ef metótrexat kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal skola tafarlaust og vandlega með sápu og vatni.

Þurrka þarf leka upp tafarlaust.

Konur skulu ekki meðhöndla metótrexat við meðgöngu, ef þungun er fyrirhuguð eða við brjóstagiöf.

Ráðleggja skal foreldrum, umönnunaraðilum og sjúklingum að geyma metótrexat þar sem börn ná ekki til, helst í læstum skáp.

Það getur reynst börnum banvænt að gleypa lyfið fyrir slysi.

Geymið glasið vel lokað til þess að lyfið haldist heilt og til að lágmarka hættu á að það hellist niður fyrir slysi.

Viðhafa skal venjulega aðgát við meðhöndlun frumuhemjandi lyfja.

Leiðbeiningar varðandi notkun sprautunnar fylgja pakkningunni

1. Settu upp einnota hanska áður en lyfið er meðhöndlað.
2. Hristu glasið.
3. Fjarlægðu lokið af glasinu og þrýstu tenginu þétt inn í efsta hluta glassins.
4. Þrýstu oddinum á skömmtunarsprautunni inn í gatið á tenginu.
5. Snúðu glasinu á hvolf.
6. Togaðu stimpil sprautunnar HÆGT til baka og dragðu lyfið úr glasinu í sprautuna þar til **BREIÐASTI hluti hvíta stimpilsins** ber við svörtu merkinguna á sprautunni sem svarar nauðsynlegum skammti. **EKKI mæla að mjóa oddi stimpilsins**. Ef einhverjar loftbólur eru í sprautunni skal endurtaka ferlið þar til engar loftbólur eru eftir.
7. Snúðu glasinu aftur rétt og fjarlægðu varlega sprautuna af tenginu með því að halda frekar í hólkin á sprautunni en í stimpilinn.
8. Athugaðu hvort skammturinn í sprautunni sé réttur.
9. Gakktu úr skugga um að sjúklingurinn sitji uppréttur eða standi áður en lyfið er gefið.
10. Settu oddinn á sprautunni varlega í munn sjúklingsins og beindu honum inn að kinn.
11. Þrýstu stimplinum hægt og varlega niður til þess að sprauta lyfinu varlega inn að kinn. **EKKI þrýsta stimplinum of harkalega niður eða sprauta lyfinu aftast í munn eða háls þar sem það getur valdið köfnun. Þrýsta skal stimplinum varlega til baka í upphaflega stöðu þar til smellur heyrir.**
12. Fjarlægðu sprautuna úr munni sjúklingsins.
13. Biddu sjúklinginn að kyngja lyfinu og drekka síðan dálítið magn af vatni til að ganga úr skugga um að ekkert lyf sé eftir í munninum.
14. Settu lokið aftur á glasið með tenginu áföstu. Gakktu úr skugga um að lokið sé vel þétt.
15. Þvoðu sprautuna tafarlaust eftir notkun með fersku volgu sápuvatni og skolaðu vel. Halda skal sprautunni undir vatni og draga stimpilinn inn og út nokkrum sinnum þar til allar lyfjaleifar hafa verið fjarlægðar innan úr sprautunni, þar með talið úr oddinum. Síðan skal aðskilja stimpilinn og hólkin og þvo hvort tveggja vandlega með volgu sápuvatni. Síðan skal skola hvort tveggja vandlega með KÖLDU vatni og hrista burt umfram magn af vatni og þurrka svo með hreinni

pappírspurrku. Geyma skal stimpilinn og hólkinn í hreinu og þurru íláti ásamt lyfinu og setja aftur saman við næstu notkun. Allir hlutar sprautunnar eiga að vera alveg þurrir áður en hún er notuð fyrir næsta skammt.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur fyrir frumudrepandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1172/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. Mars 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. Nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu. <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Jylamvo er markaðssett í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi við lögbært landsyfirvald hvað varðar efni og snið fræðsluefnis, þar með talið miðlun, dreifingaraðferðir og allar aðrar hliðar áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Jylamvo er markaðssett hafi allt heilbrigðisstarfsfólk sem mun ávísa eða dreifa Jylamvo aðgang að eftirfarandi fræðslupakka:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Sjúklingakort

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk eiga að fela í sér eftirfarandi meginatriði:

- Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna um aukaverkanir

- Yfirlýsingu varðandi ábyrgð læknisins sem ávísar lyfinu til þess að meta hvaða sjúklingar geti fengið Jylamvo heima eða gefið sér lyfið sjálfir. Við hverja ávísun skal heilbrigðisstarfsfólk upplýsa sjúkling og/eða umönnunaraðila um það hvernig mæla skuli ávísaðan skammt.
- Nákvæma lýsingu á styrk lausnarinnar og rúmmáli skammta til þess að útskýra betur viðeigandi skammt af mixtúru, lausn.
- Upplýsingar um meðferð með Jylamvo, lyfjagjöf og skammta.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að lyfseðli séu látin fylgja skýr fyrirmæli um að skömmtun fari fram einu sinni í viku, um ákveðinn inntökudag og að ekki skuli nota skammstafanir. Auk þess skal ávallt ávísa skammtinum í mg og taka fram jafngildi í ml byggt á réttum aldri sjúklings.
- Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga og ættingja/umönnunaraðila um skömmtun einu sinni í viku
- Lyfjafræðingur skal ráðleggja sjúklingi ef skömmtun á sér óvart stað einu sinni á dag í stað þess að fara fram vikulega
- Möguleika á banvænni ofskömmtun vegna rangrar lyfjagjafar, þ.m.t. ef lyfið er notað daglega en ekki einu sinni í viku.
- Orsakir rangrar lyfjagjafar, alvarleika og útkomu.
- Ráðleggingar um að hafa eftirlit með sjúklingum hvað varðar merki og einkenni um ofskömmtun (hafa að mestu áhrif á blóðmyndunarkerfið og meltingarfærin)
- Meðhöndlun ofskömmunar (svo sem notkun kalsíum fólínats og hlé á skömmtun).

Sjúklingakort á að fela í sér eftirfarandi meginatriði:

- Að mikilvægt er að muna að sjúklingar sem nota metótrexat við ábendingu sem krefst meðferðaráætlunar með vikulegri skömmtun eiga aðeins að taka lyfið einu sinni í viku og skrá skal vikudag inntöku á kortið
- Upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir sem geta reynst banvænar og um einkenni ofskömmunar og þau skref sem taka skal ef einkenna verður vart, til að gera sjúklingi kleift að leita tímanlega til læknis
- Ráðleggingar um að ávallt skuli sýna nýjum heilbrigðisstarfsmanni kortið og gera honum viðvart um að sjúklingur fái skömmtun metótrexats einu sinni í viku (t.d. við innlögn á sjúkrahús, þegar skipt er um umönnunaraðila, o.s.frv.)

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal innleiða samþykktu spurningalista fyrir markvissa eftirfylgni fyrir öll mistök við lyfjagjöf sem leiða til ofskömmunar.	Frá tilkynningardegi ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar *

*Tilvísun EMEA/H/A-31/1463

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Jylamvo 2 mg/ml mixtúra, lausn
metótrexat

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af lausn inniheldur 2 mg af metótrexati.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur E214 og E219.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn.

60 ml glas
Tengi fyrir glas
10 ml skömmtnarsprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Takið samkvæmt ávísun læknis með meðfylgjandi skömmtnarsprautu.
Hristið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Við liðbólgu og sóra, takið aðeins einu sinni í viku á.....(skráið vikudag inntöku fullum stöfum án skammstöfunar).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepani lyf: Meðhöndlið af varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Fargið 3 mánuðum eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.

Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1172/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jylamvo 2 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN GLASS****1. HEITI LYFS**

Jylamvo 2 mg/ml mixtúra, lausn
Metótrexat

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af lausn inniheldur 2 mg af metótrexati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur E214 og E219.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn.

60 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Takið samkvæmt ávísun læknis með meðfylgjandi skömmtunarsprautu.
Hristið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Við liðbólgu og sóra takið aðeins einu sinni í viku.

6. SÉRSTÖK VARNADARÖRÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARÖRÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi lyf.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Fargið 3 mánuðum eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin.
Pakking rofin:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.
Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Oresund Pharma ApS

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1172/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

ÁLETRUN Á SJÚKLINGAKORTI

ÞETTA SJÚKLINGAKORT ER AÐEINS ÆTLAÐ FYRIR SJÚKLINGA SEM NOTA LYF SEM INNIHALDA METÓTREXAT VIÐ LIÐBÓLGU OG SÓRA.

EF ÞÚ NOTAR METÓTREXAT VIÐ EINNI AF OFANGREINDUM ÁBENDINGUM SKALTU AÐEINS TAKA METÓTREXAT EINU SINNI Í VIKU

Skráið hér vikudag inntöku fullum stöfum án skammstöfunar: _____

Ekki taka meira en ávísaðan skammt.

Ofskömmtnun gæti valdið alvarlegum aukaverkunum og getur reynst banvæn. Einkenni ofskömmtnunar eru m.a. hálsbólga, hiti, sár í munni, niðurgangur, uppköst, húðútbrot, blæðing eða óvenjulegur slappleiki. Ef þú heldur að þú hafir tekið meira en ávísaðan skammt skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni.

Sýndu kortið ávallt heilbrigðisstarfsmönnum sem eru ekki kunnugir meðferð þinni með metótrexati til þess að gera þeim viðvart um að þú notir lyfið einu sinni í viku (t.d. við innlögn á sjúkrahús, breytingu á umönnun).

Frekari upplýsingar er hægt að lesa í fylgiseðlinum sem fylgir pakkningunni.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Jylamvo 2 mg/ml mixtúra, lausn metótrexat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Jylamvo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jylamvo
3. Hvernig nota á Jylamvo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jylamvo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jylamvo og við hverju það er notað

Jylamvo er lyf sem:

- bælir vöxt tiltekinna frumna líkamans sem fjölga sér hratt (krabbameinslyf)
- dregur úr óæskilegum viðbrögðum varnarkerfis líkamans sjálfs (ónæmisbælandi lyf)
- hefur bólgueyðandi áhrif

Jylamvo er notað handa sjúklingum með:

- eftirfarandi gigtar- og húðsjúkdóma:
 - o virk iktsýki (RA) hjá fullorðnum
 - o fjölliðagigtarformi (hafa áhrif á fimm eða fleiri liði) af virkri, alvarlegri, sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA) hjá unglingum og börnum 3 ára og eldri, þegar svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hefur reynst ófullnægjandi
 - o alvarlegur, þrálátur sóri sem dregur úr starfsgetu og sýnir ekki næga svörun við öðrum meðferðum á borð við ljósameðferð, meðferð með psoraleni og útfjólubláum A geislum (PUVA) og retínóíðum, og alvarlegur sóri sem hefur einnig áhrif á liði (sórliðbólga) hjá fullorðnum sjúklingum
- brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 3 ára og eldri

Þú verður að ræða við lækni ef liðan þín batnar ekki eða ef þér versnar.

2. Áður en byrjað er að nota Jylamvo

Ekki má nota Jylamvo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir metótrexati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarleg skerta nýrnastarfsemi (eða lækinn hefur metur skerðinguna sem alvarlega)
- ef þú ert með skerta lifrurstarfsemi
- ef þú ert með blóðsjúkdóma á borð við vanþroska í beinmergsvef, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða verulegt blóðleysi

- ef þú drekkur of mikið áfengi
- ef þú ert með veiklað ónæmiskerfi
- ef þú þjáist af alvarlegri sýkingu á borð við berkla eða HIV
- ef þú ert með sár í maga eða í þörmum
- ef þú ert með bólgu í slímhúð í munni eða sár í munni
- ef þú ert með barn á brjósti eða ef um er að ræða ábendingar sem ekki tengjast krabbameini (önnur meðferð en við krabbameini) ef þú ert þunguð (sjá kafla „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“)
- ef þú hefur nýlega fengið lifandi bóluefni eða færð það fljótlega

Varnaðarorð og varúðarreglur

Mikilvæg varnaðarorð varðandi skömmtun Jylamvo (metótrexats):

Þessi mixtúra inniheldur 2 mg af metótrexati í hverjum ml af lausn og skammtasprautan er kvörðuð í ml en ekki mg.

Taktu Jylamvo **aðeins einu sinni í viku** við meðferð gigtar- eða húðsjúkdóma (virk iktsýki, alvarleg barnaliðagigt og sóri eða sóraliðbólga).

Of mikið magn af Jylamvo (metótrexati) getur reynst banvænt.

Lestu vandlega kafla 3 í þessum fylgiseðli.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum áður en lyfið er tekið.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Jylamvo er notað:

- ef þú ert með sykursýki sem er meðhöndluð með insúlíni
- ef þú þjáist af óvirkum, langvirkum sýkingum (t.d. berklum, lifrabólgu B eða C, ristli [herpes zoster]) þar sem þær geta blossað upp að nýju
- ef þú ert hefur einhvern tíma fengið lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- ef þú ert með kvilla tengda lungnastarfsemi
- ef þú ert vel yfir kjörþyngd
- ef þú ert með óeðlilega uppsöfnun vökva í kvið (fleidruvökva) eða kringum lungun (skínuholsvökvi)
- ef þú ert með niðurgangur, hægðatregða, bólga í slímhúð í munni

Ef þú hefur fengið húðkvilla eftir geislameðferð (geislunarhúðbólga) eða sólbruna geta slík viðbrögð komið fram á ný eftir meðferð með metótrexati (húðviðbrögð vegna geislunar).

Vart getur orðið við stækkaða eitla (eitlaæxli) hjá sjúklingum sem fá metótrexat í litlum skömmtum og ef það gerist þarf að stöðva meðferð.

Fyrir metótrexat hefur verið tilkynnt um bráða lungnablæðingu hjá sjúklingum með undirliggjandi gigtarsjúkdóm. Ef þú finnur fyrir einkennunum blóðugum uppgangi eða blóðhósta skaltu hafa samband við lækinn án tafar.

Niðurgangur getur verið hugsanleg aukaverkun vegna Jylamvo og krefst þess að gert sé hlé á meðferð. Ef þú þjáist af niðurgangi skaltu ræða við lækinn.

Tilkynnt hefur verið um tiltekna heilasjúkdóma (heilakvilla/hvítfrumnaheilakvilla) hjá krabbameinssjúklingum sem fá metótrexat. Ekki er hægt að útiloka slíkar aukaverkanir þegar metótrexat er notað til þess að meðhöndla aðra sjúkdóma.

Hafið tafarlaust samband við lækinn ef þú, maki þinn eða umönnunaraðili verðið vör við ný eða versnandi einkenni frá taugakerfinu, svo sem almennt vöðvaþröttleysi, sjóntruflanir, breytingar á hugsun, minni og áttun sem veldur ringlun og persónuleikabreytingum, vegna þess að þetta geta verið einkenni alvarlegrar sýkingar í heila sem kallast ágeng fjölhreidda innlyksuheilabólga sem kemur

örsjaldan fyrir.

Metótrexat getur aukið næmi húðar gagnvart sólarljósi. Þú skalt forðast sterka sól og hvorki nota ljósabekki né ljósalampa nema samkvæmt læknisráði. Til að verja húðina fyrir sterkri sól skaltu klæðast fatnaði við hæfi eða nota sólarvörn með háum sólvarnarstuðli.

Húðbreytingar af völdum sóra sjúkdóms geta versnað við meðferð með metótrexati ef þú ferð undir UV ljós.

Metótrexat hefur tímabundin áhrif á framleiðslu sæðis og eggja. Metótrexat getur valdið fósturláti og alvarlegum fæðingargöllum. Þú skalt forðast að eignast barn ef þú færð meðferð með metótrexati meðan á meðferðinni stendur eða í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur með metótrexati ef þú ert kona. Ef þú ert karl skaltu forðast að geta barn ef þú færð meðferð með metótrexati meðan á meðferðinni stendur eða í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Sjá einnig kaflann „Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi“.

Ráðlagðar skoðanir við eftirfylgni og varúðarráðstafanir:

Jafnvel þótt metótrexat sé notað í litlum skömmtum, geta alvarlegar aukaverkanir komið fyrir. Til að hægt sé að greina þær í tíma, þarf læknirinn að framkvæma eftirlitsskoðanir og rannsóknarprófanir.

Áður en meðferðin er hafin:

Áður en meðferðin er hafin verður blóðið athugað til að kanna hvort þú sért með nægar blóðfrumur. Blóðið verður einnig prófað til að athuga lifrarstarfsemina og komast að því hvort þú sért með lifrabólgu. Ennfremur verður albúmin í sermi (prótein í blóðinu), ástand hvað varðar lifrabólgu (sýkingu í lifur) og nýrnastarfsemin athuguð. Læknirinn gæti líka ákveðið að framkvæma aðrar lifrarprófanir, sumar þeirra geta verið myndataka af lifrinni og aðrar geta falið í sér að lítið vefjasýni sé tekið úr lifrinni til þess að rannsaka hana nánar. Læknirinn gæti einnig athugað hvort þú sért með berkla og hann gæti látið taka röntgenmynd af brjóstinu eða framkvæmt prófanir á starfsemi lungnanna.

Meðan á meðferðinni stendur:

Læknirinn gæti framkvæmt eftirfarandi skoðanir:

- skoðun á munnholi og koki með tilliti til breytinga á slímhúð eins og bólgu eða sáramyndun
- blóðprufur/blóðtalningu með mælingu á fjölda blóðkorna og metótrexati í sermi
- blóðprufu til að fylgjast með lifrarstarfseminni
- myndgreiningar til að fylgjast með ástandi lifrarinnar
- lítið vefjasýni sem tekið er úr lifrinni til þess að rannsaka hana nánar
- blóðprufu til að fylgjast með starfsemi nýrnanna
- eftirlit með öndunarfærum og prófanir á starfsemi lungnanna, ef nauðsyn krefur

Það er mjög mikilvægt að þú mætir í þessar skipulögðu skoðanir.

Ef niðurstöður einhverra þessara prófana eru óeðlilegar, mun læknirinn breyta meðferðinni til samræmis við það.

Börn, unglingar og aldraðir

Börn, unglingar og aldraðir sem fá meðferð með metótrexati þurfa að fá sérstaklega náð lækniseftirlit til þess að greina megi mikilvægar aukaverkanir snemma.

Ekki er mælt með notkun handa börnum yngri en 3 ára þar sem ekki liggur fyrir næg reynsla varðandi þennan aldursþóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Jylamvo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talin lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurta- og náttúrulyf. Mundu að láta lækninn vita um meðferðina með Jylamvo ef þér er ávísað öðru lyfi meðan á meðferð stendur.

Sérstaklega mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú notar:

- önnur lyf við iktsýki eða sóra, svo sem leflúnómíð, asatíoprín (einnig notað til að koma í veg fyrir höfnun eftir líffæraígræðslu), súlfasalasín (einnig notað við sáraristilbólgu)
- cíklósporín (til að bæla ónæmiskerfið)
- bólgueyðandi gígatlyf eða salisýlöt (lyf við verkjum og/eða bólgu, svo sem asetýlsalisýlsýra, díklófenak og íbúprófen eða pýrasól)
- lifandi bóluefni
- þvagræsilyf, sem draga úr vökvæðun
- lyf sem lækka blóðsykurgildi, svo sem metformín
- retínóíð (til meðferðar við sóra og öðrum húðsjúkdómum)
- flogaveikilyf (til að koma í veg fyrir flogaköst)
- barbítúröt (svefnlyf)
- róandi lyf
- getnaðarvarnarpilla til inntöku
- próbenesíð (við þvagsýrugigt)
- sýklalyf
- pírimetamín (til forvarnar og meðferðar við malaríu)
- vítamínblöndur sem innihalda fólínsýru
- prótónpumpuhemlar (til meðferðar við brjóstsvíða, sárum og öðrum magakvillum)
- teófyllín (við öndunarkvillum)
- merkaptópúrín (til meðferðar við tilteknum gerðum hvítblæðis)
- krabbameinsmeðferðir (svo sem doxorúbisín og prókarbazín, meðan á meðferð stendur með stórum skömmtum af metótrexati)
- metamízól (önnur heiti eru novamínsúlfón og dipýron) (lyf við miklum verkjum og/eða hita)

Notkun Jylamvo með mat, drykk eða áfengi

Þetta lyf má taka með eða án matar. Þegar þú hefur tekið skammtinn skaltu drekka dálítið af vatni og kyngja því til að tryggja að þú hafir tekið fullan skammt og að ekkert sé eftir af metótrexati í muninum. Þú skalt ekki drekka áfengi meðan á meðferðinni stendur með Jylamvo og forðast skal að drekka óhóflega mikið magn af kaffi, koffínbættum drykkjum og svörtu laufte. Gakktu úr skugga um að þú drekkir mikið magn vökva meðan á meðferðinni stendur með Jylamvo þar sem vökvaskortur (minnkað magn vatns í líkamanum) getur aukið aukaverkanirnar af metótrexati.

Meðganga

Ekki skal nota Jylamvo við meðgöngu nema læknirinn hafi ávísað því vegna krabbameinsmeðferðar. Metótrexat getur valdið fæðingargöllum, skaðað ófætt barn eða valdið fósturláti. Það getur valdið vansköpunum á höfuðkúpu, andliti, hjarta og æðum, heila og útlimum. Því er mjög mikilvægt að gefa ekki metótrexat þunguðum konum eða konum sem fyrirhuga þungun nema það sé notað vegna krabbameinsmeðferðar.

Útiloka verður möguleika á þungun hjá konum á barneignaraldri, t.d. með þungunarprófum, áður en meðferð er hafin ef um er að ræða aðrar ábendingar en krabbamein.

Ekki nota Jylamvo ef þú ert að reyna að verða þunguð. Forðast ber þungun meðan á meðferðinni stendur með metótrexati og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Því þarftu að vera viss um að þú takir örugga getnaðarvörn allan tímann (sjá einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Ef þungun á sér stað meðan á meðferðinni stendur eða þig grunar að þú kunnir að vera þunguð skaltu ræða við lækinn um leið og unnt er. Ef þungun á sér stað við meðferð munt þú fá ráðleggingar varðandi hættu á skaðlegum áhrifum á barnið meðan á meðferð stendur.

Ef þungun er fyrirhuguð skal ræða við lækinn sem mun vísa þér til ráðgjafar hjá sérfræðingi.

Brjóstagið

Ekki gefa barni brjóst meðan á meðferðinni stendur þar sem metótrexat berst í brjóstamjólk. Ef læknirinn telur að nauðsynlegt sé að halda áfram meðferð með metótrexati verður þú að hætta brjóstagið.

Frjósemi hjá karlmönnum

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna aukna hættu á vansköpunum og fósturláti ef faðirinn tekur minna af metótrexati en 30 mg (15 ml)/viku. Hins vegar er ekki hægt að útiloka áhættu algjörlega og engar upplýsingar liggja fyrir um stærri skammta af metótrexati. Metótrexat getur valdið eitruverkunum á erfðaeefni. Það þýðir að lyfið getur valdið genagöllum. Metótrexat getur haft áhrif á framleiðslu sæðis en það tengist möguleika á fæðingargöllum.

Þú skalt forðast að geta barn eða gefa sæði meðan á meðferðinni stendur með metótrexati og í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þar sem meðferðin með stærri skömmtum af metótrexati sem oft er notuð við krabbameini getur valdið ófrjósemi og genastökkbreytingum getur verið ráðlegt fyrir karlkyns sjúklinga sem fá stærri skammta af metótrexati en 30 mg (15 ml)/viku að íhuga það að láta geyma sæði áður en meðferð hefst (sjá einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Akstur og notkun véla



Aðvörun: Þetta lyf getur haft áhrif á viðbragðshæfni þína og hæfni þína til aksturs.

Aukaverkanir sem hafa áhrif á miðtaugakerfið geta komið fram, svo sem þreyta eða sundl, meðan á meðferðinni stendur með Jylamvo. Í sumum tilfellum getur þetta haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu eða sundli skaltu ekki aka eða nota vélar.

Jylamvo inniheldur etýlparahýdroxýbensóat og natríum metýlparahýdroxýbensóat

Etýlparahýdroxýbensóat (E214) og natríum metýlparahýdroxýbensóat (E219) kunna að valda ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

3. Hvernig nota á Jylamvo

Jylamvo skal aðeins ávísað af læknum sem er kunnugt um eiginleika lyfsins og hvernig það verkar.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Sé Jylamvo tekið inn á rangan hátt getur það valdið alvarlegum aukaverkunum og jafnvel dauða.

Læknirinn sem sér um meðferðina ákveður lengd meðferðarinnar. Meðferð með Jylamvo við iktsýki, alvarlegri barnaliðagigt, alvarlegum sóra og alvarlegri sóraliðbólgu er langtíma meðferð.

Ráðlagður skammtur

Læknirinn mun ákveða hvaða skammt þú átt að taka af Jylamvo byggt á því við hvaða sjúkdómi er verið að meðhöndla þig, hversu alvarlegur hann er og almennu heilsufari þínu. Haltu þig nákvæmlega við skammtinn og farðu nákvæmlega eftir leiðbeiningum læknisins um hvenær skuli taka lyfið.

Skammtur við gigtar- og húðsjúkdómum (iktsýki, barnaliðagigt og sóra eða sóraliðbólgu)

Taktu Jylamvo **aðeins einu sinni í viku**. Þú skal ákveða í samráði við lækinn hvaða vikudagur henti best til að taka lyfið.

Skömmtun við iktsýki hjá fullorðnum:

Venjulegur upphafsskammtur er 7,5 mg (3,75 ml), einu sinni í viku.

Skömmtun við sóra og sóraliðbólgu:

Venjulegur upphafsskammtur er 7,5 mg (3,75 ml), einu sinni í viku.

Læknirinn kann að auka skammtinn ef skammturinn sem notaður er ber ekki árangur en þolist vel. Læknirinn kann að aðlaga skammtinn eftir því sem hentar þér í samræmi við meðferðarsvörun og aukaverkanir.

Skammtur við bráðu eítílfrumuhvítblæði (ALL)

Læknirinn mun segja þér hvaða skammt þú skulir taka við þínum sjúkdómi og hvenær þú skulir taka skammtinn. Haltu þig nákvæmlega við þennan skammt.

Notkun handa börnum, unglingum

Læknirinn mun reikna út nauðsynlegan skammt byggt á líkamsyfirborði (m^2) barnsins og skammturinn er gefinn upp í mg/m^2 .

Aldraðir

Vegna minnkaðrar starfsemi lifrar og nýrna og þar sem fólatabirgðir minnka hjá öldruðum sjúklingum skal velja hlutfallslega lægri skammt fyrir þá.

Hvernig á að taka lyfið

Pakningin með Jylamvo inniheldur lyfjaglas með loki, tengi fyrir glas og hvíta skömmtunarsprautu. Notaðu alltaf meðfylgjandi sprautu til að taka lyfið.

Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem gefur lyfið skaltu þvo hendurnar fyrir og eftir að skammtur er gefinn. Tatarlaust skal þurrka upp lyf sem hellist niður. Til varnar skaltu nota einnota hanska við meðhöndlun Jylamvo.

Konur skulu ekki meðhöndla metótrexat við meðgöngu, ef þungun er fyrirhuguð eða við brjóstagið.

Ef Jylamvo kemst í snertingu við húð, augu eða nef skal skola viðkomandi svæði með vatni eða sápu.

Jylamvo er til inntöku og tilbúið til notkunar.

Athugaðu að þessi mixtúra, lausn inniheldur 2 mg af metótrexati í 1 ml af lausn og að skammtasprautan er kvörðuð í ml en ekki mg.

Metótrexat má taka með eða án matar. Þegar þú hefur tekið skammtinn skaltu drekka dálítið af vatni og gleypa það til að tryggja að þú hafir tekið fullan skammt og að ekkert sé eftir af metótrexati í munninum.

Fylgdu eftirfarandi leiðbeiningum þegar lyfið er notað:

1. Settu upp einnota hanska áður en lyfið er meðhöndlað.
2. Hristu glasið.
3. Fjarlægðu lokið af glasinu og þrýstu tenginu þétt inn í efsta hluta glassins.
4. Þrýstu oddinum á skömmtunarsprautunni inn í gatið á tenginu.
5. Snúðu glasinu á hvolf.
6. Togaðu stimpil sprautunnar HÆGT til baka og dragðu lyfið úr glasinu í sprautuna þar til BREIÐASTI hluti hvíta stimpilsins ber við svörtu merkinguna á sprautunni sem svarar

- nauðsynlegum skammti. EKKI mæla að mjóa oddi stimpilsins. Ef einhverjar loftbólur eru í sprautunni skal endurtaka ferlið þar til engar loftbólur eru eftir.
7. Snúðu glasinu aftur rétt og fjarlægðu varlega sprautuna af tenginu með því að halda frekar í hólkin á sprautunni en í stimpilinn.
 8. Athugaðu hvort skammturinn í sprautunni er réttur.
 9. Gakktu úr skugga um að sjúklingurinn sitji uppréttur eða standi áður en lyfið er gefið.
 10. Settu oddinn á sprautunni varlega í munn sjúklingsins og beindu honum inn að kinn.
 11. Þrýstu stimplinum hægt og varlega niður til þess að sprauta lyfinu varlega inn að kinn. EKKI þrýsta stimplinum of harkalega niður eða sprauta lyfinu aftast í munn eða háls þar sem það getur valdið köfnun. Þrýsta skal stimplinum varlega til baka í upphaflega stöðu þar til smellur heyrir.
 12. Fjarlægðu sprautuna úr munni sjúklingsins.
 13. Biddu sjúklinginn að kyngja lyfinu og drekka síðan dálítið magn af vatni til að ganga úr skugga um að ekkert lyf sé eftir í munnum.
 14. Settu lokið aftur á glasið með tenginu áföstu. Gakktu úr skugga um að lokið sé vel þétt.
 15. Þvoðu sprautuna tafarlaust eftir notkun með fersku volgu sápuvatni og skolaðu vel. Halda skal sprautunni undir vatni og draga stimpilinn inn og út nokkrum sinnum þar til allar lyfjaleifar hafa verið fjarlægðar innan úr sprautunni, þar með talið úr oddinum. Síðan skal aðskilja stimpilinn og hólkin og þvo hvort tveggja vandlega með volgu sápuvatni. Síðan skal skola hvort tveggja vandlega með KÖLDU vatni og hrista burt umfram magn af vatni og þurrka svo með hreinni pappírshúrru. Geyma skal stimpilinn og hólkin í hreinu og þurru íláti ásamt lyfinu og setja aftur saman við næstu notkun. Allir hlutar sprautunnar eiga að vera alveg þurrir áður en hún er notuð fyrir næsta skammt.

Endurtakið ferlið samkvæmt ofangreindum upplýsingum fyrir hvern skammt, samkvæmt lækni eða lyfjafræðing.

Ef tekinn er stærri skammtur Jylamvo en mælt er fyrir um

Fylgdu ráðleggingum læknisins varðandi skammta. Aldrei breyta skammtinum sjálf/ur.

Ef þig grunar að þú (eða einhver annar) hafir (hafi) tekið of mikið af Jylamvo skaltu segja læknum frá því tafarlaust eða hafa samband við bráðamóttöku næsta sjúkrahúss. Læknirinn mun ákveða hvort þörf sé á einhverri meðferð.

Ofskömmun metótrexats getur valdið alvarlegum viðbrögðum. Einkenni ofskömmunar eru meðal annars blæðing, óvenjuleg slappleikatilfinning, sár í munni, ógleði, uppköst, svartar eða blóðugar hægðir, blóðugur hósti eða blóðug uppköst sem líkjast kaffikorg og minnkað þvag. Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Taktu lyfjapakkinguna með þér þegar þú ferð til læknisins eða á sjúkrahús. Mótefni vegna ofskömmunar er kalsíum fölinat.

Ef gleymist að taka Jylamvo

Aldrei á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota heldur skal halda áfram að nota ávísaðan skammt. Fáðu ráðleggingar hjá læknum.

Ef hætt er að nota Jylamvo

Ekki stöðva eða gera hlé á meðferð með Jylamvo án þess að ræða það fyrst við lækinn. Ef þig grunar að þú sért með alvarlega aukaverkun skaltu tala við lækinn tafarlaust.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú finnur skyndilega fyrir mási, öndunarerfiðleikum, bólgu í augnlokum, andliti eða vörum, útbrotum eða kláða (einkum ef það er um allan líkamann).

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einhverjar af neðangreindum aukaverkunum:

- öndunarkvillar (meðal annars almenn vanlíðan, þurr og ertandi hósti, mæði, erfiðleikar við öndun, verkur fyrir brjósti eða hiti)
 - blóðugur uppgangur eða blóðhósti*
 - alvarleg flögnun eða blóðrumyndun á húð
 - óvenjuleg blæðing (meðal annars blóðug uppköst), mar eða blóðnasir
 - ógleði, uppköst, óþægindi í kvið eða alvarlegur niðurgangur
 - sár í munni
 - svartar eða tjörulitar hægðir
 - blóð í þvagi eða hægðum
 - litlir rauðir dílar á húðinni
 - hiti, hálsbólga, flensulík einkenni
 - gulur litur á húð (gula) eða dökkt þvag
 - sársauki eða erfiðleikar við þvaglát
 - þorsti og/eða tíð þvaglát
 - flogaköst (krampar)
 - meðvitundarleysi
 - þokusýn eða takmörkuð sjón
 - alvarleg þreyta
- *hefur verið tilkynnt vegna notkunar metótrexats handa sjúklingum með undirliggjandi gigtersjúkdóm.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lystarleysi, flökurleiki (ógleði), uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, bólga og sár í munni og hálsi,
- blóðrannsóknir sem sýna hækkuð lifrarendím

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar
- minnkuð myndun blóðfrumna og fækkun hvítra og/eða rauðra blóðfrumna og/eða blóðflagna (hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð),
- höfuðverkur, þreyta, vönkun,
- bólga í lungum (lungnabólga) ásamt þurrum hósta, mæði og hita,
- niðurgangur,
- húðútbrot, húðroði og kláði.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- eitlaæxli (fyrirferð á hálsi, nára eða holhönd ásamt meðfylgjandi bakverk, þyngdartapi eða nætursvita)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð
- sykursýki
- þunglyndi
- sundl, rugl, flogaköst
- lungnaskaði
- sár og blæðing í meltingarvegi
- lifrarsjúkdómar, minnkað magn blóðprótína
- ofsakláði, viðbrögð sem líkjast sólbruna vegna aukins næmis húðar gagnvart sólarljósi, brúnn litur á húð, hárlos, fjölgun gigtarhnúta, ristill, sársaukafullur sóra sjúkdómur, sár sem gróa hægt
- verkir í liðum eða vöðvum, beinþynning (minnkaður beinstyrkur),

- nýrnasjúkdómur, bólga eða sár í þvagblöðru (hugsanlega ásamt blóði í þvagi), sársaukafull þvaglát,
- bólga og sár í leggöngum.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blóðsjúkdómur sem lýsir sér þannig að vart verður við mjög stórar rauðar blóðfrumur (risakímfrumnablóðleysi)
- skapsveiflur
- þröttleysi í hreyfingum, takmarkast einnig við vinstri eða hægri hlið líkamans
- alvarlegar sjóntruflanir
- bólga í svæðinu umhverfis hjartað, vökvasöfnun í gollurshús
- lágur blóðþrýstingur, blóðtappar
- hálsbólga, öndunarstopp, astmi
- bólga í brisi, bólga í meltingarveg, blóð í hægðum, bólgið tannhold, meltingartruflanir
- bráð lifrabólga (bólga í lifur)
- litabreytingar á nöglum, þrymlabólur, rauðir eða fjólubláir blettir vegna blæðingar úr æðum
- versnun sóra sjúkdóms meðan á UV meðferð stendur
- húðskemmdir sem líkjast sólbruna eða húðbólgu eftir geislameðferð
- beinbrot
- nýrnabilun, minnkun eða skortur á þvagframleiðslu, óeðlilegt magn blóðsalta
- skert sæðismyndun, tíðatruflanir.

Koma örsjaldan fyrir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- veiru-, sveppa- eða bakteríusýkingar
- alvarleg röskun á beinmerg (blóðleysi), bólgur eitlar
- eitilfrumukrabbamein (óeðlilega mikill vöxtur hvítra blóðfrumna)
- svefnleysi
- verkir, slappleiki í vöðvum, breytt bragðskyn (málmbragð), bólga í himnunni sem umlykur heilann sem veldur lömum eða uppköstum, dofi eða náladofi/minna næmi við örvun en venjulega
- skert hreyfigeta talvöðva, talerfiðleikar, skert málgeta, syfju- eða þreytutilfinning, rugltilfinning, óvenjuleg tilfinning í höfði, heilabólga, eyrnasuð
- augnroði, skemmdir í sjónu augans
- vökvasöfnun í lungum, lungnasýkingar
- blóðug uppköst, alvarlegir fylgikvillar í meltingarvegi
- lifrabilun
- sýkingar í fingurnöglum, nögl losnar úr naglbeði, kýli, víkkun lítilla æða, skemmdir á æðum í húð, ofnæmistengd bólga í æðum
- prótín í þvagi
- kyndeyfð, risvandamál, útferð frá leggöngum, ófrjósemi, brjóstastækkun hjá karlmönnum
- hiti.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- óeðlilegar breytingar í hvíta efni heilans (hvítfrumnaheilakvilli)
 - blæðing
 - lungnablæðing*
 - roði og húðflögnun
 - beinskemmdir í kjálka (vegna óeðlilega mikils vaxtar hvítra blóðfrumna).
 - bólga
- *hefur verið tilkynnt vegna notkunar metótrexats handa sjúklingum með undirliggjandi gigtarsjúkdóm.

Metótrexat getur dregið úr fjölda hvítra blóðfrumna og þar með veikt ónæmisvarnir þínar. Ef þú tekur eftir einkennum um sýkingu á borð við hita eða almennt heilsufar versnar greinilega, ef þú færð hita ásamt staðbundnum merkjum um sýkingu á borð við hálssærindi/bólgu í hálsi eða munni eða ef þú átt erfitt með

þvaglát, skaltu fara tafarlaust til læknisins. Blóðrannsókn verður gerð til þess að athuga hvort hvítum blóðfrumum hefur fækkað (kyrningahrap). Mikilvægt er að láta lækinn vita um öll lyf sem þú tekur.

Metótrexat getur valdið alvarlegum (stundum lífshættulegum) aukaverkunum. Læknirinn mun því gera rannsóknir til þess að athuga hvort einhverjar breytingar hafa orðið á blóði (svo sem fáar hvítar blóðfrumur, fáar blóðflögur, eitlaæxli), nýrum eða lifur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).**

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jylamvo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá, helst í læstum skáp. Það getur reynst börnum banvænt að gleypa lyfið fyrir slysi.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25 °C.

Geymið glasið vel lokað til þess að koma í veg fyrir að lyfið skemmist og til að draga úr hættu á að það hellist niður fyrir slysi.

Fleygið ónotuðu lyfi 3 mánuðum eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur fyrir frumudrepandi lyf. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jylamvo inniheldur

Virka innihaldsefnið er metótrexat. Einn ml af lausn inniheldur 2 mg af metótrexati.

Önnur innihaldsefni eru: makrógól 400, glýseról, appelsínubragðefni, súkralósi, etýlparahýdroxýbensóat (E214), natríum metýlparahýdroxýbensóat (E219), sítrónusýra, þrínatríum sítrat, hreinsað vatn. Sjá kafla 2 „Jylamvo inniheldur etýlparahýdroxýbensóat og natríum metýlparahýdroxýbensóat“.

Lýsing á útliti Jylamvo og pakkingastærðir

Jylamvo er ljósgul, tær lausn. Hún kemur fyrir í brúnum glösum úr gleri sem innihalda 60 ml af lausn og er lokað með tappa með barnalæsingu. Hver pakking inniheldur eitt glas, tengi fyrir glas og hvíta skömmtunarsprautu.

Markaðsleyfishafi

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmörk

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>