

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jylamvo 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 2 mg metotreksāta (*Methotrexatum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 2 mg metilhidroksibenzoāta (nātrija sāls veidā) un 0,2 mg etilhidroksibenzoāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Jylamvo lieto šādu indikāciju gadījumā:

reimatiskas un dermatoloģiskas slimības:

- aktīvs reimatoīds artrīts pieaugušiem pacientiem;
- smaga, aktīva juvenīla idiopātiska artrīta (JIA) poliartrītiskās formas pusaudžiem un bērniem no trīs gadu vecuma, ja nav pietiekamas atbildes reakcijas uz nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) terapiju;
- smaga, grūti ārstējama, invaliditāti izraisoša psoriāze, kas pienācīgi nereaģē uz citiem ārstēšanas veidiem, piemēram, fototerapiju, psoralēnu un ultravioleto starojumu A (PUVA) un retinoīdiem, kā arī smags psoriātisks artrīts pieaugušajiem pacientiem;

onkoloģijā:

- uzturoša terapija akūtas limfoleikozes (ALL) gadījumā pieaugušiem, pusaudžiem un vismaz trīs gadus veciem bērniem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Metotreksātu drīkst parakstīt tikai ārsti, kuriem ir pieredze metotreksāta izmantošanā un pilnīga izpratne par metotreksāta terapijas riskiem.

Devas

Reimatoloģiskas un dermatoloģiskas slimības

Svarīgs brīdinājums par Jylamvo (metotreksāta) devām

Ārstējot reimatoloģiskas vai dermatoloģiskas slimības, Jylamvo (metotreksātu) jālieto **tikai vienu reizi nedēļā**. Devas kļūda, lietojot Jylamvo (metotreksātu), var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā nāvi. Lūdzu, ļoti uzmanīgi izlasiet šo zāļu apraksta apakšpunktu.

Personai, kura izraksta zāles, ir jāpārliedz, ka pacienti vai viņu aprūpētāji spēs ievērot lietošanas shēmu vienu reizi nedēļā.

Personai, kura izraksta zāles, receptē jānorāda konkrēta zāļu lietošanas diena.

Terapijas ilgumu un devu nosaka individuāli, pamatojoties uz pacienta klīnisko ainu un metotreksāta panesamību. Aktīva reimatoīdā artrīta, smaga JIA, aktīvas, smagas psoriāzes, smaga psoriātiska artrīta ārstēšana ir ilgstoša.

Nedrīkst pārsniegt nedēļas devu 25 mg (12,5 ml). Devas, kas pārsniedz 20 mg (10 ml)/nedēļā, var būt saistītas ar būtisku toksicitātes pieaugumu, jo īpaši kaulu smadzeņu nomākumu.

Papildus ir indicēta vienlaicīga 5 mg folskābes lietošana divreiz nedēļā (izņemot ievadīšanas dienā).

Deva pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu

Ieteicamā sākumdeva ir 7,5 mg (3,75 ml) metotreksāta vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no slimības aktivitātes konkrētā gadījumā un panesamības devu var pakāpeniski palielināt par 2,5 mg (1,25 ml) nedēļā.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu gaidāma aptuveni pēc 4-8 nedēļām.

Kad ir sasniegts vēlamo ārstēšanas rezultāts, deva ir pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai iespējamai efektīvai uzturošajai devai.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas simptomi var atjaunoties.

Deva bērniem un pusaudžiem ar juvenīla idiopātiska artrīta poliartrītiskajām formām

Pacienti ar JIA noteikti ir jānosūta uz reumatoloģijas nodaļu, kas specializējas bērnu un pusaudžu ārstēšanā.

Ieteicamā deva ir 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL) nedēļā. Grūti ārstējamās slimības gadījumā nedēļas devu var palielināt līdz 20 mg (10 ml)/m² KVL/nedēļā. Tomēr devas palielināšanas gadījumā nepieciešama biežāka novērošana.

Deva pieaugušajiem ar smagām psoriāzes formām un pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu

Nedēļu pirms terapijas uzsākšanas ieteicams ievadīt testa devu 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml), lai noteiktu agrīnas nevēlamas blakusparādības.

Ja pēc vienas nedēļas attiecīgie laboratoriskie izmeklējumi ir normas robežās, var uzsākt terapiju.

Ieteicamā sākumdeva ir 7,5 mg (3,75 ml) metotreksāta vienu reizi nedēļā. Devu palielina pakāpeniski, bet tā kopumā nedrīkst pārsniegt maksimālo metotreksāta nedēļas devu 25 mg. Parastā deva ir 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml), ko lieto vienu reizi nedēļā. Devas, kas pārsniedz 20 mg (10 ml) nedēļā, var būt saistītas ar ievērojamu toksicitātes pieaugumu, jo īpaši kaulu smadzeņu nomākumu.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu parasti gaidāma aptuveni pēc 4–8 nedēļām. Kad ir sasniegts vēlamo ārstēšanas rezultāts, deva ir pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai iespējamai efektīvai uzturošajai devai.

Onkoloģija

Deva akūtas limfoleikozes gadījumā

Nelielas metotreksāta devas tiek lietotas uzturošajā terapijā VISIEM bērniem no trīs gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem sarežģītu protokolu ietvaros kombinācijā ar citām citostatiskām zālēm. Ārstēšanā jāievēro pašreiz publicētie terapijas protokoli.

Parasti vienreizējās devas ir robežās no 20 līdz 40 mg (10–20 ml)/m² ķermeņa virsmas laukuma.

Ja metotreksātu ievada kombinācijā ar ķīmijterapijas shēmām, devas lielums jāapsver, ņemot vērā citu zāļu sastāvdaļu toksicitātes pārklāšanos.

Lielākas devas jāievada parenterāli.

Pediatriskā populācija

Lietojot metotreksātu pediatriskiem pacientiem, jāievēro piesardzība. Ārstēšanā jāievēro pašreiz publicētie terapijas protokoli bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas parasti pamatojas uz pacienta KVL, un uzturošā terapija nozīmē ilgstošu ārstēšanu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lietojot metotreksātu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Deva attiecīgi jāpielāgo pacientiem ar reimatoīdo artrītu, juvenīlo artrītu, psoriāzi un psoriātisko artrītu. Onkoloģisko indikāciju gadījumā jāievēro arī publicētie protokoli.

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ievadāmās devas %
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo nedrīkst lietot

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar būtisku esošu vai iepriekšēju aknu slimību, jo īpaši alkohola izraisītu, metotreksāts jālieto, ja vispār to lieto, tikai ievērojot vislielāko piesardzību. Ja bilirubīna līmenis ir >5 mg/dl (85,5 μmol/l), metotreksāta lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lietošana bērniem, kuri ir jaunāki par trim gadiem, nav ieteicama, jo attiecībā uz šo pacientu grupu nav pietiekamu datu par zāļu efektivitāti un drošumu.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (no 65 gadu vecuma) jāapsver devas samazināšana sakarā ar pavājinātu aknu un nieru darbību, kā arī folijskābes rezervēm, kas samazinās līdz ar lielāku vecumu. Turklāt ieteicams rūpīgi novērot, vai pacientiem nav agrīnas toksicitātes pazīmju (skatīt 4.4., 4.5., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar patoloģisku šķidruma uzkrāšanos (izsvīdumu pleirā, ascītu)

Tā kā pacientiem ar patoloģisku šķidruma uzkrāšanos metotreksāta eliminācijas pusperiods var palielināties četras reizes, var būt nepieciešams samazināt devu un dažos gadījumos pat pārtraukt metotreksāta lietošanu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devas samazināšanas apmēru nosaka katrā gadījumā individuāli.

Lietošanas veids

Jylamvo ir paredzētas tikai iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Šķīdums ir gatavs lietošanai, to norij, uzdzerot ūdeni, lai mutes dobumā nepaliktu metotreksāta

atliekas.

Lai precīzi nomērītu parakstīto devu, zālēm ir pievienota 10 ml perorālās dozēšanas šļirce (skatīt lietošanas instrukciju).

Ja iekšķīgā lietošana nav efektīva, jāpāriet uz devas lietošanu parenterāli. To var izdarīt, ievadot metotreksātu intramuskulāri vai subkutāni, un to ieteicams darīt pacientiem, kuriem novēro nepietiekamu iekšķīgi lietotā metotreksāta absorbciju vai kuriem nav laba iekšķīgas lietošanas panesamība.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aknu darbības traucējumi (bilirubīna līmenis >5 mg/dl [85,5 μmol/l], skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Pārmērīga alkohola lietošana.
- Smagi aknu darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss zem 30 ml/min, skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Iepriekšēji hematoloģiski traucējumi, piemēram, kaulu smadzeņu hipoplāzija, leikopēnija, trombocitopēnija vai būtiska anēmija.
- Imūndeficīts.
- Smagas, akūtas vai hroniskas infekcijas, piemēram, tuberkuloze un HIV.
- Stomatīts, mutes dobuma čūlas un/vai zināmas aktīvas kuņģa un zarnu trakta čūlas.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.

Papildus neonkoloģisku indikāciju gadījumā

- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Katrs iekšķīgi lietojamā šķīduma ml satur 2 mg metotreksāta; uz dozēšanas šļircēs iedaļas ir "ml", nevis "mg"; jāievēro piesardzība, lai parakstītu pareizu devas tilpumu. Pacienti ar reimatiskām vai dermatoloģiskām slimībām nepārprotami jāinformē, ka ārstēšana jāveic tikai vienu reizi nedēļā, nevis vienu reizi dienā. Nepareiza metotreksāta lietošana var izraisīt smagas nevēlamas blakusparādības un pat nāvi. Veselības aprūpes darbiniekiem un pacientiem jāsaņem skaidri norādījumi.

Personai, kura izraksta zāles, receptē jānorāda konkrēta zāļu lietošanas diena.

Personai, kura izraksta zāles, jāpārliedzinās, ka pacienti saprot, ka Jylamvo (metotreksātu) jālieto tikai vienu reizi nedēļā.

Pacientiem jābūt instruētiem, ka ir svarīgi lietot zāles vienu reizi nedēļā.

Terapijas laikā pacienti ir pienācīgi jākontrolē, lai varētu noteikt un novērtēt ar minimālu kavēšanos iespējamo toksisko iedarbību vai nevēlamās blakusparādības.

Tāpēc metotreksātu drīkst ievadīt vai tā lietošanu drīkst uzraudzīt tikai ārsti, kuriem ir zināšanas un pieredze antimetabolītu terapijas jomā.

Īpaši stingra pacientu uzraudzība ir vajadzīga pēc iepriekšējas staru terapijas (jo īpaši iegurnā), funkcionāliem asinsrades sistēmas traucējumiem (piemēram, pēc iepriekšējas staru vai ķīmijterapijas), vispārējā stāvokļa traucējumiem, kā arī lielā vecumā un ļoti maziem bērniem.

Tā kā iespējamās smagas vai pat letālas toksiskas reakcijas, ārstējošam ārstam ir intensīvi jāinformē pacienti par attiecīgajiem riskiem (tai skaitā agrīnas toksicitātes pazīmēm un simptomiem) un ieteicamajiem drošības pasākumiem. Pacienti jābrīdina, ka viņiem nekavējoties jāinformē ārsts, ja rodas jebkādi pārdozēšanas simptomi, un ka pārdozēšanas simptomi ir jākontrolē (tostarp, veicot regulāras laboratorijas analīzes).

Devas, kas pārsniedz 20 mg (10 ml) nedēļā, var būt saistītas ar būtisku toksicitātes palielināšanos, īpaši kaulu smadzeņu nomākumu.

Tā kā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem metotreksāta ekskrecija ir kavēta, viņi ir jāārstē īpaši

piesardzīgi un tikai ar nelielām metotreksāta devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagu aknu slimību metotreksāts jālieto, ja to vispār lieto, tikai ievērojot īpašu piesardzību, jo īpaši, ja slimība saistīta ar alkohola lietošanu.

Fertilitāte

Ziņots, ka metotreksāts ārstēšanas laikā vai īsā periodā pēc ārstēšanas pārtraukšanas cilvēkiem izraisa fertilitātes traucējumus, oligospermiju, menstruālā cikla traucējumus un amenoreju, ietekmējot spermatogēnēzi un ovoidēnēzi lietošanas laikā. Šī ietekme šķiet atgriezeniska, terapiju pārtraucot.

Teratogenitāte – reproduktīvais risks

Metotreksāts cilvēkiem izraisa embriotoksicitāti, abortu un augļa anomālijas. Tāpēc iespējamā ietekme uz reprodukciju, abortu un iedzimtu anomāliju risku jāapspriež ar reproduktīvā vecuma pacientēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Neonkoloģiskām indikācijām pirms Jylamvo lietošanas ir jāpārlicinās, ka nav iestājusies grūtniecība. Ja tiek ārstētas sievietes reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc tam jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Kontracepcijas ieteikumus vīriešiem skatīt 4.6. apakšpunktā.

Ieteicamie izmeklējumi un drošības pasākumi

Pirms terapijas uzsākšanas vai terapijas atsākšanas pēc atveseļošanās perioda

Pilna asins aina ar leukocitāro formulu un trombocītu skaitu, aknu enzīmu, bilirubīna, seruma albumīna analīzi, krūškurvja rentgenu un aknu funkcionāliem testiem. Ja ir klīniskās indikācijas, nepieciešams izslēgt tuberkulozes un B un C hepatīta iespējamību.

Ārstēšanas laikā

Turpmāk minētās analīzes pirmajās divās nedēļās jāveic katru nedēļu, tad mēnesi ik pēc katrām divām nedēļām; bet nākamajos sešos mēnešos vismaz vienu reizi mēnesī atkarībā no leukocītu skaita, pacienta stāvokļa stabilitātes, un tad vismaz ik pēc trīs mēnešiem.

Palielinot devu, jāapsver biežāka kontrole. Jo īpaši gados vecāki pacienti ir jākontrolē pēc neliela starplaika, vai nerodas agrīnas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- Mutes un rīkles izmeklējumi, lai noteiktu gļotādas izmaiņas.
- Pilna asins aina ar leukocitāro formulu un trombocītu skaitu. Metotreksāta ierosināta asinsrades nomākšana var rasties pēkšņi un izmantojot šķietami drošas devas. Jebkura būtiska leukocītu vai trombocītu skaita samazināšanās norāda uz nepieciešamību nekavējoties pārtraukt ārstēšanu un uzsākt attiecīgu uzturošu terapiju. Pacienti jāmodina informēt ārstu par visām pazīmēm un simptomiem, kas liecina par infekciju. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto hematotoksiskas zāles (piemēram, leflunomīdu), rūpīgi jākontrolē asins aina un trombocītu skaits.
- Aknu funkcionālie testi.
Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai tā ir jāpārtrauc, ja ir pastāvīgas vai nozīmīgas novirzes aknu funkcionālajos testos, citos neinvazīvos aknu fibrozes izmeklējumos vai aknu biopsijā.

Par pārejošu transamināžu līmeņa paaugstināšanos no divām līdz trīs reizēm virs normas augšējās robežas ziņoja 13–20 % pacientu. Pastāvīgi paaugstināts aknu enzīmu līmenis un/vai pazemināts albumīna līmenis serumā var liecināt par smagu hepatotoksicitāti. Pastāvīgipaaugstināta aknu enzīmu līmeņa gadījumā ir jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana.

Pirms histoloģiskām izmaiņām, fibrozes un, daudz retāk, pirms aknu cirozes var nebūt noviržu aknu funkcionālajos testos. Dažos cirozes gadījumos transamināžu līmenis ir normas robežās. Tādēļ aknu stāvokļa kontrolei papildus aknu funkcionālajiem testiem ir jāapsver neinvazīvas

diagnostikas metodes. Aknu biopsija ir jāapsver individuāli, ņemot vērā pacienta blakusslimības, medicīnisko anamnēzi un ar biopsiju saistīto risku. Hepatotoksicitātes riska faktori ietver iepriekšēju pārmērīgu alkohola lietošanu, pastāvīgi paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, aknu slimību anamnēzē, iedzimtus aknu darbības traucējumus ģimenes anamnēzē, cukura diabētu, aptaukošanos un iepriekšēju hepatotoksisko zāļu vai ķīmisko vielu iedarbību, kā arī ilgstošu metotreksāta terapiju.

Ārstēšanas ar metotreksātu laikā nedrīkst nozīmēt papildu hepatotoksiskas zāles, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Jāizvairās no alkohola lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas hepatotoksiskas zāles, ir rūpīgi jākontrolē aknu enzīmu līmenis.

Pastiprināta uzmanība jāpievērš pacientiem ar insulīnatkarīgu cukura diabētu, jo metotreksāta terapijas laikā atsevišķos gadījumos aknu ciroze attīstījās bez transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

- Nieru darbība jākontrolē, izmantojot nieru funkcionālos testus un urīna analīzes. Ja kreatinīna līmenis serumā ir paaugstināts, deva ir jāsamazina. Ja kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min, metotreksāta terapiju nedrīkst izmantot (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Terapiju ar vidēji augstām vai augstām metotreksāta devām nedrīkst izmantot, ja urīna pH vērtība ir mazāka par 7,0. Urīna sārmināšana jāpārbauda, atkārtoti kontrolējot pH (vērtība 6,8 vai lielāka) vismaz 24 stundas pēc metotreksāta lietošanas sākuma.

- Elpošanas sistēmas novērtēšana. Pacienti jānovēro, vai nerodas plaušu darbības traucējumu simptomi un vajadzības gadījumā jāveic plaušu funkcionālie testi. Ar plaušām saistīti simptomi (īpaši sauss, neproduktīvs klepus) vai nespecifisks pneimonīts, kas rodas metotreksāta terapijas laikā, var būt potenciāli bīstamu bojājumu pazīme, kas liecina par nepieciešamību pārtraukt ārstēšanu un sākt rūpīgu kontroli. Lai gan klīniskās izpausmes ir dažādas, pacientiem ar metotreksāta izraisītām plaušu slimībām parasti ir drudzis, klepus, aizdusa vai hipoksēmija. Jāveic krūškurvja rentgenogramma, lai izslēgtu infekciju. Var rasties akūts vai hronisks intersticiāls pneimonīts, kas bieži saistīts ar asins eozinofiliju, un ir ziņots par nāves gadījumiem. Pacienti ir jāinformē par pneimonijas risku un jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja parādās klepus vai pastāvīga aizdusa.

Turklāt ir ziņots par plaušu alveolu asiņošanu, lietojot metotreksātu reimatoloģisku un saistītu indikāciju gadījumā. Asiņošana var būt saistīta arī ar vaskulītu un citām blakusslimībām. Ja ir aizdomas par plaušu alveolu asiņošanu, jāapsver tūlītēja izmeklēšana, lai apstiprinātu diagnozi.

Pacientiem ar plaušu bojājuma simptomiem jāpārtrauc metotreksāta lietošana un nekavējoties jāuzsāk izmeklēšana (tajā skaitā krūškurvja rentgenogramma), lai izslēgtu infekcijas un audzējus. Ja ir aizdomas par metotreksāta izraisītu plaušu slimību, jāuzsāk kortikosteroīdu terapija un metotreksāta lietošanu nedrīkst atsākt.

Ja konstatēti plaušu simptomi, nepieciešams ātri noteikt diagnozi un pārtraukt metotreksāta terapiju. Metotreksāta izraisītās plaušu slimības, piemēram, pneimonīts, var rasties akūti jebkurā ārstēšanas brīdī, tās ne vienmēr ir pilnībā atgriezeniskas un par tām ziņots, lietojot jebkuru devu (tostarp, nelielas devas, t. i., 7,5 mg (3,75 ml) nedēļā).

Metotreksāta terapijas laikā var attīstīties oportūnistiskas infekcijas, tostarp, *Pneumocystis jiroveci* pneimonija, kas var beigties letāli. Ja pacientam attīstās plaušu simptomi, jāapsver *Pneumocystis carinii* pneimonijas iespējamība.

Īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar plaušu darbības traucējumiem.

Īpaša piesardzība jāievēro arī tad, ja pacientam ir neaktīvas hroniskas infekcijas (piemēram, *herpes zoster*, tuberkuloze, B vai C hepatīts), jo tās var aktivizēties.

Nieru darbības traucējumi un pacienti ar nieru darbības traucējumu risku

Tā kā metotreksāts galvenokārt izdalās caur nierēm, nieru darbības traucējumu gadījumā var būt paaugstināta koncentrācija, kas var izraisīt smagas nevēlamas blakusparādības.

Ja iespējami nieru darbības traucējumi (piemēram, gados vecākiem pacientiem), kontrole jāveic biežāk. Tas īpaši attiecas uz gadījumiem, kad vienlaicīgi lieto zāles, kas ietekmē metotreksāta izdalīšanos, izraisa nieru bojājumu (piemēram, NPL) vai var izraisīt asinsrades traucējumus.

Ja pastāv tādi riska faktori kā nieru darbības traucējumi, tostarp, viegli nieru darbības traucējumi, nav ieteicama metotreksāta un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu vienlaicīga lietošana. Dehidratācija arī var pastiprināt metotreksāta toksicitāti.

(Skatīt — nieru darbības kontrole)

Imūnā sistēma

Tā kā metotreksāts ietekmē imūno sistēmu, tas var traucēt atbildes reakciju uz vakcināciju un ietekmēt imunoloģisko analīžu rezultātus. Nedrīkst vienlaicīgi veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām.

Ļaundabīgas limfomas

Pacientiem, kuri saņem metotreksātu mazās devās, var rasties ļaundabīgas limfomas, šādā gadījumā terapija jāpārtrauc. Ja nav spontānu limfomas regresijas pazīmju, jāsaņem citotoksiska terapija.

Izsvīdums pleirā un ascīts

Izsvīdums pleirā un ascīts pirms metotreksāta terapijas uzsākšanas ir jādrenē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Stāvokļi, kas izraisa dehidratāciju – vemšana, caureja vai stomatīts

Stāvokļi, kas izraisa dehidratāciju (vemšana, caureja vai stomatīts), var pastiprināt toksicitāti, jo paaugstinās aktīvās vielas līmenis. Šādos gadījumos metotreksāta lietošana jāpārtrauc, līdz simptomi izzūd.

Ir svarīgi noteikt jebkādu aktīvās vielas līmeņa paaugstināšanos 48 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas, jo pretējā gadījumā var rasties neatgriezeniska toksicitāte.

Caureja un čūlains stomatīts var būt toksiskas iedarbības izpausmes, kas liecina par nepieciešamību pārtraukt terapiju, jo citādi var rasties hemorāģisks enterīts un zarnu perforācija var izraisīt nāvi. Ja novēro vemšanu ar asins piejaukumu, melnus izkārnījumus vai asinis izkārnījumos, terapija ir jāpārtrauc.

Folskābes papildu lietošana

Ja rodas akūta metotreksāta toksicitāte, pacientiem var būt nepieciešama ārstēšana ar folskābi. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu vai psoriāzi folskābes vai folīnskābes papildu lietošana var samazināt metotreksāta toksicitāti – kuņģa un zarnu trakta simptomus, stomatītu, alopēciju un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Pirms folskābi saturošo līdzekļu lietošanas uzsākšanas ieteicams pārbaudīt vitamīna B₁₂ līmeni, jo folskābe var maskēt vitamīna B₁₂ deficītu, jo īpaši pieaugušajiem pēc 50 gadu vecuma.

Vitamīni

Vitamīnu preparāti vai citas zāles, kas satur folskābi, folīnskābi vai to atvasinājumus, var samazināt metotreksāta efektivitāti (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Fotosensitivitāte

Dažiem cilvēkiem, kuri lietoja metotreksātu, tika novērota fotosensitivitāte, kas izpaužas kā izteikta reakcija uz saules apdegumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāizvairās no intensīvas saules gaismas vai UV staru iedarbības, ja vien nav medicīnisku indikāciju. Lai pasargātu sevi no intensīvas saules gaismas, pacientiem ir jālieto atbilstošs saules aizsarglīdzeklis.

Starojuma izraisīts dermatīts un saules apdegumi var atkal parādīties metotreksāta terapijas laikā

(atkārtota reakcija). Psoriātiski bojājumi var pastiprināties UV apstarošanas laikā un vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Ādas toksicitāte

Pēc vienas vai vairākām metotreksāta devām novērotas smagas, reizēm letālas dermatoloģiskas reakcijas, tostarp, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms) vai Stīvensa-Džonsona sindroms.

Encefalopātija/leikoencefalopātija

Tā kā encefalopātijas/leikoencefalopātijas gadījumi novēroti ar metotreksātu ārstētiem vēža pacientiem, šādu iespēju nevar izslēgt arī attiecībā uz pacientiem ar neonkoloģiskām indikācijām.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri saņēma metotreksātu, galvenokārt kombinācijā ar citām imūnsupresīvām zālēm, ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem. PML var būt letāla, un tā ir jāņem vērā, veicot diferenciāldiagnostiku pacientiem ar imūnsupresiju, kuriem rodas vai progresē neiroloģiskie simptomi.

Brīdinājumi par palīgvielām

Šīs zāles satur nātrija metilparahidroksibenzoātu (E219) un etilparahidroksibenzoātu (E214). Tās var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pacientiem, kuriem lieto mazu metotreksāta devu, īpaši nieru darbības traucējumu gadījumā, jāņem vērā nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un metotreksāta mijiedarbības risks. Ja nepieciešama kombinēta terapija, jākontrolē asins aina un nieru darbība. Ja nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus un metotreksātu ievada 24 stundu laikā, ir jāievēro piesardzība, jo šajā gadījumā metotreksāta līmenis plazmā var paaugstināties un rezultātā var pastiprināties toksicitāte. Pētījumos ar dzīvniekiem nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), tostarp, salicilskābes atvasinājumu, ievadīšana izraisīja metotreksāta tubulāras sekrēcijas samazināšanos, rezultātā palielinājās to toksicitāte. Tomēr klīniskos pētījumos, kur NPL un salicilskābes atvasinājumi tika papildus nozīmēti pacientiem ar reimatoīdo artrītu, blakusparādību palielināšanos nenovēroja. Reimatoīdā artrīta ārstēšanu ar šādām zālēm var turpināt nelielas devas metotreksāta terapijas laikā, bet tikai rūpīgā medicīniskā uzraudzībā.

Pacienti, kuri metotreksāta terapijas laikā lieto potenciāli hepatotoksiskas un hematotoksiskas zāles (piemēram, leflunomīdu, azatiopriņu, sulfasalazīnu un retinoīdus), rūpīgi jākontrolē, vai nerodas pastiprināta hepatotoksicitāte. Metotreksāta lietošanas laikā nedrīkst lietot alkoholu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Regulāra alkohola lietošana un papildu hepatotoksisku zāļu lietošana paaugstina metotreksāta hepatotoksisku nevēlamo blakusparādību varbūtību.

Papildu hematotoksisku zāļu lietošana paaugstina smagu hematotoksisku blakusparādību varbūtību, reaģējot uz metotreksātu. Vienlaicīga metamizola un metotreksāta nozīmēšana var pastiprināt metotreksāta hematotoksisko iedarbību, īpaši gados vecākiem pacientiem. Tādēļ ir jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas.

Jāņem vērā farmakokinētiskā mijiedarbība starp metotreksātu, pretkrampju līdzekļiem (pazemināts metotreksāta līmenis serumā) un 5-fluoruracilu (palielināts 5-fluoruracila eliminācijas pusperiods).

Salicilāti, fenilbutazons, difenilhidantoīns (fenitoīns), barbiturāti, trankvilizatori, perorālie kontraceptīvie līdzekļi, tetraciklīni, amidopirīna atvasinājumi, sulfonamīdi, tiazīda grupas diurētiskie līdzekļi, perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi, doksorubicīns un *p*-aminobenzoskābe aizvieta metotreksātu, saistoties ar seruma albumīniem, un šādā veidā palielina biopieejamību un līdz ar to arī toksicitāti (netieša devas palielināšanās).

Probenecīds un vājas organiskās skābes arī var samazināt metotreksāta tubulāro sekrēciju, tādējādi izraisot netiešu devas palielināšanos.

Antibiotiskie līdzekļi, piemēram, penicilīni, glikopeptīdi, sulfonamīdi, ciprofloksacīns un cefalotīns,

var atsevišķos gadījumos samazināt metotreksāta nieru klīrensu tā, ka var paaugstināties metotreksāta koncentrācija serumā un vienlaicīgi rasties hematoloģiska un kuņģa un zarnu trakta toksicitāte. Perorāli lietojamie antibiotiskie līdzekļi, piemēram, tetraciklīni, hloramfenikols un plaša spektra antibiotiskie līdzekļi, kas neuzsūcas zarnu traktā, var samazināt metotreksāta intestīnālo uzsūkšanos vai traucēt metotreksāta enterohepatisko cirkulāciju, jo nomāc zarnu floru vai baktēriju metabolismu.

Ārstējot (iepriekš) ar zālēm, kas var izraisīt nevēlamu ietekmi uz kaulu smadzenēm (piemēram, sulfonamīdi, trimetoprimis/sulfametoksazols, hloramfenikols, pirimetamīns), jāņem vērā iespējamie asinsrades traucējumi.

Vienlaicīga folskābes deficītu izraisošo zāļu lietošana (piemēram, sulfonamīdi, trimetoprimis/sulfametoksazols) var pastiprināt metotreksāta toksicitāti. Tāpēc īpaša piesardzība ir jāievēro pacientiem ar iepriekš esošu folskābes deficītu.

No otras puses, vienlaicīga folīnskābi saturošu zāļu vai folskābi vai tās atvasinājumu saturošu vitamīnu preparātu lietošana var samazināt metotreksāta efektivitāti.

Metotreksāta un sulfasalazīna kombinācija var pastiprināt metotreksāta iedarbību, jo sulfasalazīns nomāc folskābes sintēzi. Tas var paaugstināt nevēlamo blakusparādību risku, lai gan vairākos pētījumos tās tika novērotas tikai atsevišķiem pacientiem.

Ciklosporīns var pastiprināt metotreksāta efektivitāti un toksicitāti. Zāles kombinējot, pastāv pārmērīgas imūnsupresīvās iedarbības risks ar limfoprolifērācijas risku.

Slāpekļa oksidula lietošana pastiprina metotreksāta ietekmi uz folāta metabolismu, izraisot paaugstinātu toksicitāti, piemēram, smagu, neprognozējamu mielosupresiju un stomatītu, un, intratekālas ievadīšanas gadījumā, paaugstinātu smagu, neprognozējamu neirotoksicitāti. Lai arī šo ietekmi var samazināt, ievadot kalcija folinātu, jāizvairās no vienlaicīgas slāpekļa oksidula un metotreksāta lietošanas.

Protona sūkņu inhibitoru, piemēram, omeprazola vai pantoprazola, vienlaicīga lietošana var izraisīt mijiedarbību: vienlaicīga metotreksāta un omeprazola lietošana aizkavē metotreksāta izdalīšanos caur nierēm. Kombinējot ar pantoprazolu, vienā gadījumā ir ziņots par metabolīta 7-hidroksimetotreksāta, izdalīšanās caur nierēm nomākumu, ko pavadīja mialģija un drebuļi.

Lielu devu metotreksāta terapijas laikā lietojot prokarbazīnu, paaugstinās nieru darbības traucējumu risks.

Metotreksāta terapijas laikā jāizvairās no pārmērīgas kofeīnu vai teofilīnu saturošu dzērienu (kafijas, kofeīnu saturošu bezalkoholisko dzērienu, melnās tējas) lietošanas, jo metotreksāta efektivitāte var būt samazināta iespējamās metotreksāta un metilksantīna mijiedarbības dēļ pie adenoīna receptoriem.

Metotreksāta lietošana kombinācijā ar leflunomīdu var paaugstināt pancitopēnijas risku.

Īpaši ortopēdisku operāciju gadījumos, kad infekcijas risks ir augsts, metotreksāta un imūnmodulējošo zāļu kombinācija jāizmanto, ievērojot piesardzību.

Kolestiramīns var paaugstināt metotreksāta nerenālo elimināciju, traucējot enterohepatisko cirkulāciju.

Lietojo kombinācijā ar citām citostatiskām zālēm, jāņem vērā iespējamā metotreksāta klīrensa aizkavēšanās.

Staru terapija metotreksāta lietošanas laikā var paaugstināt mīksto audu vai kaulu nekrozes risku.

Metotreksāts var samazināt teofilīna klīrensu. Tāpēc, vienlaicīgi lietojot metotreksātu un teofilīnu, jākontrolē teofilīna līmenis asinīs.

Kombinēta merkaptopurīna un metotreksāta lietošana var paaugstināt merkaptopurīna biopieejamību, iespējams – merkaptopurīna metabolisma inhibēšanas rezultātā.

Tā kā metotreksāts var ietekmēt imūno sistēmu, tas var izraisīt nepareizus vakcinācijas un analīžu (imunoloģisko procedūru, lai reģistrētu imūno atbildes reakciju) rezultātus. Metotreksāta terapijas laikā nedrīkst vienlaicīgi veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Metotreksāta terapijas laikā sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība un metotreksāta lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tam jāizmanto efektīva kontracepcija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms terapijas uzsākšanas, sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par anomāliju rašanās risku, kas saistīts ar metotreksāta lietošanu, un esoša grūtniecība pārliecinoši jāizslēdz, izmantojot atbilstošas metodes, piemēram, grūtniecības testu. Ārstēšanas laikā grūtniecības testi jāatkārto vadoties pēc klīniskās nepieciešamības (piemēram, pēc kontracepcijas lietošanas īslaicīga pārtraukuma). Pacientēm reproduktīvā vecumā jāsaņem konsultācija par izsargāšanos no grūtniecības un grūtniecības plānošanu.

Kontracepcija vīriešiem

Nav zināms, vai metotreksāts izdalās spermā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta metotreksāta genotoksicitāte, kā rezultātā nav pilnībā iespējams izslēgt genotoksiskas ietekmes risku uz spermas šūnām. Ierobežoti klīniskie pierādījumi nenorāda uz anomāliju vai spontāno abortu palielinātu risku pēc tam, kad bērna tēvs lietojis metotreksātu nelielā devā (mazāk nekā 30 mg (15 ml) nedēļā. Par lielākām devām nav pietiekamu datu, lai noteiktu anomāliju un spontānu abortu risku pēc tam, kad bērna tēvs lietojis šīs zāles.

Kā piesardzības pasākumu seksuāli aktīviem pacientiem vai viņu partnerēm metotreksāta lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tam ieteicams izmantot efektīvu kontracepciju. Vīrieši nedrīkst būt spermas donori terapijas laikā un 3 mēnešus pēc metotreksāta lietošanas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Metotreksāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā neonkoloģisku indikāciju gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja tomēr sievietei metotreksāta lietošanas laikā iestājusies grūtniecība, nepieciešama medicīniska konsultācija par iespējamo ar ārstēšanu saistīto kaitīgo ietekmi uz bērnu, un jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi, lai apstiprinātu normālu augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda metotreksāta reproduktīvo toksicitāti, īpaši pirmajā trimestrī (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka metotreksāts cilvēkiem ir teratogēns; ziņots, ka tas izraisa augļa nāvi, spontānu abortu un/vai iedzimtas anomālijas (piemēram, galvaskausa un sejas, sirds-asinsvadu sistēmas, centrālās nervu sistēmas un ekstremitāšu) sastopamības palielināšanos (1:14).

Metotreksāts ir spēcīgs cilvēku teratogēns, kas izraisa spontānu abortu, aizkavētas intrauterīnās augšanas un iedzimtu anomāliju palielinātu risku, gadījumā, ja zāles lietotas grūtniecības laikā.

- Ziņots par spontānajiem abortiem 42,5 % grūtnieču, kas lietojušas metotreksātu nelielā devā (mazāk nekā 30 mg (15 ml) nedēļā) salīdzinājumā ar ziņojumu par 22,5 % pacientēm ar tādu pašu slimību, kas ārstētas ar citām zālēm nevis metotreksātu.

- Būtiski iedzimti defekti radās 6,6 % dzīvi dzimušiem bērniem, sievietēm, kas lietojušas metotreksātu nelielā devā (mazāk nekā 30 mg (15 ml) nedēļā) salīdzinājumā ar apmēram 4 % dzīvi dzimušo bērnu, pacientēm ar tādu pašu slimību, kas ārstētas ar citām zālēm nevis metotreksātu.

Nav pieejami pietiekoši dati par metotreksāta lietošanas ietekmi grūtniecības laikā, lietojot vairāk nekā 30 mg (15 ml) nedēļā, bet sagaidāms lielāks spontāno abortu un iedzimtu anomāliju skaits, it īpaši devām, kas parasti tiek lietotas onkoloģiskām indikācijām.

Ja metotreksāta lietošana tika pārtraukta pirms bērna ieņemšanas, ziņots par normālu grūtniecību.

Lietojot onkoloģisku indikāciju gadījumā, metotreksātu nedrīkst parakstīt grūtniecības laikā, jo īpaši pirmajā grūtniecības trimestrī. Katrā individuālā gadījumā terapijas ieguvums ir jāizvērtē attiecībā pret iespējamo risku auglim. Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība metotreksāta lietošanas laikā, paciente ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Tā kā metotreksāts izdalās mātes pienā un var izraisīt toksisku iedarbību uz bērnu, kurš barots ar krūti, ārstēšana bērna barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja bērna barošana ar krūti laikā nepieciešama metotreksāta terapija, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc pirms ārstēšanas.

Fertilitāte

Metotreksāts ietekmē spermatogēnēzi un ovoidēnēzi un var samazināt auglību. Lietojot cilvēkiem, ziņots, ka metotreksāts izraisa oligospermiju, menstruālā cikla traucējumus un amenoreju. Šī ietekme, šķiet, atgriezeniska lielākajā daļā gadījumu, terapiju pārtraucot. Onkoloģiskām indikācijām sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ieteicams, ja iespējams, pirms terapijas uzsākšanas konsultēties ar ģenētikas centra speciālistiem, un vīriešiem jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespēju pirms terapijas uzsākšanas, jo metotreksāts lielākās devās var būt genotoksisks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Metotreksāts mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ārstēšanas laikā var rasties centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi, piemēram, nogurums, reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Uzskata, ka kopumā blakusparādību sastopamība un smagums ir saistīts ar devas lielumu.

Pretvēža terapijā mielosupresija un mukozīts ir metotreksāta galvenie devu ierobežojošie toksiskās ietekmes veidi. Šo reakciju smagums atkarīgs no metotreksāta devas, ievadīšanas veida un ilguma. Mukozīts parasti parādās aptuveni 3–7 dienas pēc metotreksāta lietošanas, bet leukopēnija un trombocitopēnija – dažas dienas vēlāk. Pacienti bez eliminācijas mehānismu traucējumiem mielosupresija un mukozīts parasti pāriet 14–28 dienu laikā.

Metotreksāta nopietnākās nevēlamās blakusparādības ir kaulu smadzeņu nomākums, plaušu toksicitāte, hepatotoksicitāte, nieru toksicitāte, neitrotoksicitāte, trombembolijas gadījumi, anafilaktiskais šoks un Stīvensa-Džonsona sindroms.

Visbiežāk (ļoti bieži) novērotās metotreksāta nevēlamās blakusparādības ietver kuņģa un zarnu trakta traucējumus (piemēram, stomatīts, dispepsija, sāpes vēderā, slikta dūša, ēstgribas zudums) un novirzes aknu funkcionālajos testos (piemēram, paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT), aspartātaminotransferāzes (ASAT), bilirubīna, sārmainās fosfatāzes līmenis). Citas bieži sastopamas (bieži) blakusparādības ir leukopēnija, anēmija, trombopēnija, galvassāpes, nogurums, miegainība, pneimonija, intersticiāls alveolīts/pneimonīts, kas bieži ir saistīts ar eozinofiliju, mutes dobuma čūlas, caureja, eksantēma, eritēma un nieze.

Nevēlamo blakusparādību rašanās un smagums atkarīgs no devas līmeņa un metotreksāta ievadīšanas biežuma. Tomēr, tā kā smagas nevēlamās blakusparādības var rasties, pat lietojot nelielas devas, svarīgi, lai ārstējošais ārsts rūpīgi kontrolētu pacientus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lielāko daļu nevēlamo blakusparādību var novērst, ja tās konstatē savlaicīgi. Ja rodas šādas nevēlamās blakusparādības, deva ir vai nu jāsamazina, vai ārstēšana jāpārtrauc un jāveic atbilstoši pretpasākumi (skatīt 4.9. apakšpunktu). Metotreksāta terapiju drīkst atsākt, tikai ievērojot īpašu piesardzību, pēc rūpīgas ārstēšanas nepieciešamības apsvēršanas un pastiprināti kontrolējot toksicitātes atkārtotu rašanos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību biežums tabulā ir sagrupēts atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Infekcijas	Oportūnistiskas infekcijas (dažreiz letālas)	<i>Herpes zoster</i>	Sepse Citomegalovīrusa izraisītas infekcijas.	Nokardioze, histoplazma un kriptokoku mikoze, diseminēta <i>herpes simplex</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un nespecifiski audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Limfoma ¹			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija	Pancitopēnija, agranulocitoze, asinsrades traucējumi	Megaloblastiska anēmija	Kaulu smadzeņu nomākums (smaga gaita), aplastiska anēmija, limfoproliferatīvi traucējumi ² , eozinofīlija, neitropēnija, limfadenopātija	Hemorāģijas
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiskas reakcijas, anafilaktiskais šoks, drudzis, drebuļi		Imūnsupresija, alerģisks vaskulīts (smags toksisks simptoms), hipogamma-globulinēmija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Cukura diabēts			
Psihiskie traucējumi			Depresija	Garastāvokļa svārstības	Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, nespēks, miegainība	Krampji, reibonis, apjukums	Hemiparēze, parēze	Smadzeņu tūska, akūts aseptisks meningīts ar meningismu (paralīze, vemšana), letarģija, pārejoša neliela kognitīvā disfunkcija, psihozes, afāzija, sāpes, miastēnija, parestēzija/hipoestēzija, garšas izmaiņas	Encefalopātija/leikoencefalopātija

					(metāliska garša), kairinājums, dizartrijs, neparastas sajūtas galvaskausā, troksnis ausīs	
Acu bojājumi				Smagi redzes traucējumi	Retinopātija, konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi				Perikardīts, izsvīdums perikardā, perikarda tamponāde		
Asinsvadu sistēmas traucējumi				Trombemboliska s reakcijas (ieskaitot arteriālu un cerebrālu trombozi, tromboflebītu, dziļu kāju vēnu trombozi, tīklenes vēnu trombozi, plaušu emboliju), hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Intersticiāls alveolīts, pneimonijs (var būt letāls)	Plaušu fibroze	Respiratora paralīze, bronhiālajai astmai līdzīgas reakcijas, piemēram, klepus, aizdusa, patoloģiskas izmaiņas plaušu funkcionālajos testos, faringīts	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneimonijs un citas plaušu infekcijas, hroniska obstruktīva plaušu slimība, izsvīdums pleirā	Plaušu alveolu asiņošana ³
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, mutes un rīkles gļotādas iekaisums un čūlas, stomatīts, dispepsija	Caureja	Kuņģa un zarnu trakta čūlas un asiņošana	Pankreatīts enterīts, malabsorbcija, melēna, gingivīts	Toksisks resnās zarnas paplašinājums, vemšana ar asins piejaukumu	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT [GPT], ASAT [GOT], sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmenis)		Aknu steatoze, fibroze un ciroze, albumīna līmeņa pazemināšanās serumā	Akūts hepatīts un hepatotoksicitāte	Akūta aknu deģenerācija, aknu mazspēja, hroniska hepatīta aktivizēšanās	Hepatīts un aknu mazspēja ⁴
Ādas un zemādas audu bojājumi		Eritēma, eksantēma, nieze	Smagas toksiskas izpausmes: vaskulīts, herpes	Pastiprināta nagu pigmentācija, oniholīze, pinnes,	Akūta paronihija, furunkuloze, telangiektāzija, hidradenīts	Ādas lobīšanās / eksfoliatīvs dermatīts

			līdzīgi ādas izsitumi, Stīvensa-Džonsa sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), palielināti reimatiskie mezgliņi, sāpīgas psoriātiskās erozijas, fotosensitivitātes reakcijas, pastiprināta ādas pigmentācija, matu izkrišana, traucēta brūču dzīšana, nātrene	petehijas, zilumu veidošanās, <i>erythema multiforme</i> , eritematozi ādas izsitumi. Vienlaicīgi lietojot UV staru terapiju, psoriāzes bojājumi var pastiprināties, var atkārtoties apstarojuma izraisīts dermatīts un saules apdegumi		
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi			Osteoporoze, artralģija, mialģija,	Slodzes lūzums		Žokļa osteonekroze (sekundāri limfoproliferatīviem traucējumiem)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nefropātija, urīnpūšļa iekaisums un čūlas (iespējams ar hematūriju), dizūrija	Nieru mazspēja, oligūrija, anūrija, azotēmija	Proteinūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Maksts iekaisums un čūlas	Oligospermija, menstruālā cikla traucējumi	Neauglība, libido zudums, impotence, izdalījumi no maksts, ginekomastija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā					Drudzis	Tūska

¹var būt pārejoša – skatīt 4.4.apakšpunktu.

²Linfoma/limfoproliferatīvi traucējumi: ziņots par individuāliem limfomas gadījumiem un citiem limfoproliferatīviem traucējumiem, kas daļā gadījumu samazinājās pēc tam, kad ārstēšana ar metotreksātu tika pārtraukta.

³ziņots, lietojot metotreksātu reimatoloģisku un saistītu indikāciju gadījumā

⁴skatīt piezīmes par aknu biopsiju 4.4.apakšpunktā.

Pediatriskā populācija

Sagaidāms, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem un pusaudžiem ir tāds pats kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi

Simptomi, kas parādās pēc perorālās devas pārdozēšanas, pamatā skar asinsrades sistēmu un kuņģa un zarnu traktu.

Simptomi ietver leukocitopēniju, trombocitopēniju, anēmiju, pancitopēniju, neitropēniju, mielosupresiju, mukozītu, stomatītu, čūlas mutes dobumā, slikto dūšu, vemšanu, kuņģa un zarnu trakta čūlas un asiņošanu.

Ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, dažreiz letāliem, kļūdaini lietojot perorāli metotreksātu vienu reizi dienā nevis vienu reizi nedēļā. Šajos gadījumos parasti ziņots par simptomiem, kas saistīti ar hematoloģiskām un kuņģa un zarnu trakta reakcijām.

Ir ziņots par nāves gadījumiem, ko izraisīja sepse, septisks šoks, nieru mazspēja un aplastiska anēmija.

Pārdozēšanas ārstēšana

Kalcija folināts ir specifiskais antidots, kas neitralizē metotreksāta nevēlamo toksisko iedarbību. Nejaušas pārdozēšanas gadījumā vienas stundas laikā intravenozi vai intramuskulāri jāievada kalcija folināta deva, kas ir vienāda vai lielāka par lietoto metotreksāta devu, un deva jāatkārto, līdz metotreksāta līmenis serumā ir mazāks par 10^{-7} mol/l.

Masīvas pārdozēšanas gadījumā var būt nepieciešama hidratācija un urīna sārmīnāšana, lai novērstu metotreksāta un/vai tā metabolītu nogulsnešanos nieru kanāliņos. Ne hemodialīze, ne peritoneālā dialīze neuzlabo metotreksāta elimināciju. Ziņots, ka efektīvu metotreksāta izvadīšanu iespējams panākt ar akūtu intermitējošu hemodialīzi, izmantojot augstas plūsmas dializatoru.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, imūnmodulējošie līdzekļi, imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATK kod: L04AX03

Darbības mehānisms

Metotreksāts ir folskābes antagonists, kas kā antimetabolīts pieder citotoksisko aktīvo vielu grupai. Tas darbojas, konkurējot ar enzīmu dihidrofolāta reduktāzi, tā bloķējot DNS sintēzi.

Līdz šim vēl nav noskaidrots, vai metotreksāta efektivitāti psoriāzes, psoriātiska artrīta un hroniska poliartrīta ārstēšanā nosaka tā pretiekaisuma vai imūnsupresīvā iedarbība, un kāda nozīme ir metotreksāta izraisītajam adenoīna ekstracelulārās koncentrācijas pieaugumam iekaisuma vietā.

Tādi strauji proliferējoši audi kā ļaundabīgas šūnas, kaulu smadzenes, augļa šūnas, ādas epitēlijs un gļotāda, parasti ir jutīgāki pret šo metotreksāta iedarbību. Ļaundabīgos audzējos šūnu vairošanās parasti ir lielāka nekā normālajos audos, un tāpēc metotreksātam var būt noturīga iedarbība uz ļaundabīgu augšanu, neizraisot neatgriezeniskus normālo audu bojājumus.

Psoriāzes gadījumā epitēlija šūnu proliferācija ir ievērojami lielāka salīdzinājumā ar normālu ādu. Šī atšķirība šūnu proliferācijas ātrumā ir metotreksāta lietošanas sākuma punkts, jo īpaši smagas, ģeneralizētas, grūti ārstējamās psoriāzes un psoriātiska artrīta gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas metotreksāts uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Ievadot mazākas devas (no 7,5 mg/m² līdz 80 mg/m² KVL), metotreksāta vidējā biopieejamība ir apmēram 70 %, kaut gan iespējama būtiska mainība gan vienam indivīdam, gan dažādiem indivīdiem (25–100 %). Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1–2 stundu laikā.

Dati no randomizēta pētījuma pacientiem ar juvenīlo reimatoīdo artrītu (vecumā no 2,8 līdz 15,1

gadiem) liecināja par lielāku metotreksāta biopieejamību pēc perorālas lietošanas tukšā dūšā. Bērniem ar JIA metotreksāta pēc devas standartizētā koncentrācija plazmā attiecībā pret laiku zemlīknes laukumā (AUC) palielinājās līdz ar bērnu vecumu un bija mazāka nekā pieaugušajiem. Metabolīta 7-hidroksimetotreksāta pēc devas standartizētais AUC nebija atkarīgs no vecuma.

Izkliede

Apmēram 50 % metotreksāta saistās ar seruma proteīniem. Pēc izklijes tas galvenokārt uzkrājas aknās, nierēs un liesā poliglutamātu veidā, kas var saglabāties vairākas nedēļas vai mēnešus.

Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 6–7 stundas, un tas var ievērojami atšķirties (3–17 stundas) Eliminācijas pusperiods var būt četras reizes garāks pacientiem, kuriem ir trešā telpa (izsvīdums pleirā, ascīts).

Biotransformācija

Apmēram 10 % no ievadītās metotreksāta devas metabolizējas aknās. Galvenais metabolīts ir 7-hidroksimetotreksāts.

Eliminācija

Izdalīšanās notiek galvenokārt neizmainītā veidā glomerulārās filtrācijas un proksimālo kanāliņu aktīvās sekrēcijas ceļā caur nierēm.

Apmēram 5–20 % metotreksāta un 1–5 % 7-hidroksimetotreksāta izdalās ar žulti. Ir izteikta enterohepātiskā cirkulācija.

Nieru mazspējas gadījumā eliminācija ir būtiski kavēta. Nav zināms, vai aknu mazspēja izraisa metotreksāta eliminācijas traucējumus.

Metotreksāts šķērso placentāro barjeru žurkām un pērtiķiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Hroniska toksicitāte

Hroniskas toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem novēroja toksisku ietekmi kuņģa un zarnu trakta bojājumu, mielosupresijas un hepatotoksicitātes veidā.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Ilgtermiņa pētījumos ar žurkām, pelēm un kāmišiem netika pierādīts metotreksāta tumorogēnais potenciāls. Metotreksāts izraisa gēnu un hromosomu mutāciju *in vitro* un *in vivo*. Pastāv aizdomas par mutagēnu iedarbību cilvēkiem.

Reproduktīvā toksikoloģija

Teratogēna iedarbība tika novērota četrām sugām (žurkām, pelēm, trušiem, kaķiem). Rēzus pērtiķiem anomālijas, kas līdzīgas cilvēkiem, nebija sastopamas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Makrogols 400

Glicerīns

Apelsīnu aromatizētājs

Sukraloze

Etilparahidroksibenzoāts (E214)

Nātrija metilparahidroksibenzoāts (E219)

Citronskābes monohidrāts

Trinātrija citrāts

Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudelīte

18 mēneši.

Pēc pirmās atvēršanas

3 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt pudelīti cieši aizvērtu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

75 ml dzeltena III klases stikla pudele ar aizzīmogotu bērniem neatveramu vāciņu (polipropilēns ar papildu polietilēna ieliktni). Pudelē ir 60 ml iekšķīgi lietojamā šķīduma.

Katrs iepakojums satur vienu pudeli, ZBPE pudeles adapteri un 10 ml baltu polipropilēna dozēšanas šļirci (ar galvenajām iedaļām pie katra 1 ml un papildu iedaļām pie katriem 0,25 ml).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Droša rīkošanās

Personām, kuras rīkojas ar metotreksātu, pirms un pēc devas ievadīšanas jānomazgā rokas. Lai samazinātu iedarbības risku, rīkojoties ar metotreksātu, vecākiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizējās lietošanas cimdus.

Metotreksāts nedrīkst nonākt saskarē ar ādu vai gļotādu. Ja metotreksāts nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm.

Izšķīstījies šķīdums nekavējoties jāsaslauc.

Grūtnieces vai sievietes, kuras plāno grūtniecību, vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst rīkoties ar metotreksātu.

Vecākiem, aprūpētājiem un pacientiem ieteicams glabāt metotreksātu bērniem nepieejamā vietā, vēlams aizslēgtā skapī.

Nejauša norīšana bērniem var būt nāvējoša.

Glabājiet pudeli cieši aizvērtu, lai aizsargātu zāles un samazinātu nejaušas izšķīstīšanās risku. Jāievēro parastie piesardzības pasākumi attiecībā uz rīkošanos ar citotoksiskām vielām.

Norādījumi par iepakojumā iekļautās šļirces lietošanu

1. Pirms lietošanas uzvelciet vienreizējās lietošanas cimdus.
2. Sakratiet pudeli.
3. Noņemiet pudeles vāciņu un cieši iestumiet adapteri pudeles augšdaļā.
4. Iestumiet dozēšanas šļirces galu adaptera atverē.
5. Apgrieziet pudeli otrādi.

6. LĒNĀM velciet šļirces virzuli atpakaļ tā, lai zāles no pudeles tiktu iesūktas šļircē, līdz šļirces baltā virzuļa PLATĀKĀ daļa ir vienā līmenī ar šļirces melno marķējumu nepieciešamajai devai. NEMĒRIET pēc virzuļa šaurā gala. Ja šļircē ir gaisa burbuli, atkārtojiet darbību, līdz burbuli ir likvidēti.
7. Apvērsiet pudeli un uzmanīgi izvelciet šļirci no adaptera, turot šļirci pie cilindra, nevis virzuļa.
8. Pārbaudiet, vai deva šļircē ir pareiza.
9. Pirms zāļu ievadīšanas pacientam jābūt sēdus stāvoklī vai jāstāv kājās.
10. Uzmanīgi ievietojiet šļirces galu pacienta mutē un pagrieziet to vaiga iekšpusē virzienā.
11. Lēni un uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai uzmanīgi iešļāktu zāles vaiga iekšpusē. NESPIEDIET virzuli pārāk stipri un neiešļāciet zāles mutes dobuma aizmugurē vai rīklē, jo tas var izraisīt aizrīšanos. Virzuli uzmanīgi jāatvelk līdz fiksācijas stāvoklim, līdz tas nofiksējas.
12. Izņemiet šļirci no pacienta mutes.
13. Palūdziet, lai pacients norij zāles un uzdzer nedaudz ūdens, nodrošinot, ka zāles nepaliek mutē.
14. Uzlieciet pudelei vāciņu, atstājot adapteri tam paredzētajā vietā. Vāciņam jābūt cieši aizvērtam.
15. Uzreiz pēc lietošanas nomazgājiet šļirci ar tīru, siltu ziepjūdeni un rūpīgi noskalojiet. Šļirce ir jātur zem ūdens un virzulis jāievelk un jāizvelk vairākas reizes, līdz šļircē vairs nav zāļu palieku, ieskaitot šļirces uzgali. Tad virzulis un cilindrs jāizjauc, un abi rūpīgi jānomazgā siltā ziepjūdenī. Pēc tam tie ir rūpīgi jānoskalo AUKSTĀ ūdenī, un pirms noslaucīšanas ar tīru papīra salveti jānokrata liekais ūdens. Virzulis un cilindrs jāglabā tīrā sausā tvertnē kopā ar zālēm un jāsaliek kopā pirms nākamās lietošanas reizes. Pirms nākamās devas lietošanas visām šļirces daļām jābūt pilnīgi sausām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām attiecībā uz citotoksiskām zālēm.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1172/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. gada 29. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 22. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
(<http://www.ema.europa.eu>)

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu receptu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Jylamvo izplatīšanas uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītības materiālu, tostarp, saziņas līdzekļu saturu un formātu, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem šīs programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Jylamvo tiek tirgots, visi veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu izrakstīt vai izsniegt Jylamvo, ir piekļuve šādam izglītojošajam komplektam:

- zāļu apraksts;
- zāļu lietošanas instrukcija pacientam;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem;
- pacienta kartīte.

Rokasgrāmatā veselības aprūpes speciālistiem ir jāietver šādi pamatelementi:

- piezīmes par blakusparādību ziņošanas nozīmi;

- paziņojums par ārsta, kas izraksta zāles, atbildību, lai noteiktu, kuri pacienti var būt piemēroti Jylamvo ievadīšanai mājas apstākļos vai pašiem sev. Izrakstot katru recepti, veselības aprūpes speciālistiem būtu jākonsultē pacients un/vai aprūpētājs par to, kā mērīt parakstīto devu;
- detalizēts apraksts attiecībā uz šķīduma stiprumu un devu tilpumu, lai palīdzētu noskaidrot šķīduma iekšķīgai lietošanai atbilstošo devu;
- informācija par ārstēšanu ar Jylamvo, tā lietošanu un devām;
- informācija par to, cik svarīgi ir ierakstīt receptē skaidrus norādījumus par lietošanu vienu reizi nedēļā, noteiktu lietošanas dienu un neizmantot saīsinājumus; turklāt devai vienmēr jābūt norādītai “mg” ar līdzvērtīgiem “ml”, pamatojoties uz pareizu pacienta vecumu;
- nepieciešamība informēt pacientus un viņu radniekus/aprūpētājus par lietošanu vienu reizi nedēļā;
- farmaceitam ir jākonsultē pacienti par devas lietošanu vienu reizi dienā tā vietā, lai lietotu vienu reizi nedēļā vietā;
- informācija iespējamu letālu pārdozēšanu kļūdainas zāļu lietošanas dēļ, tajā skaitā lietošanas vienu reizi dienā nevis vienu reizi nedēļā dēļ;
- informācija par kļūdainas zāļu lietošanas cēloņiem, tās smagumu un iznākumu;
- ieteikums kontrolēt pacientus, vai nerodas pārdozēšanas simptomi (tie pārsvarā ietekmē asinsrades un gremošanas sistēmu);
- informācija par pārdozēšanas ārstēšanu (tostarp, kalcija folināta lietošanu un dozēšanas pārtraukšanu).

Pacienta kartītē ir jāietver šādi galvenie pamatelementi:

- atgādinājums, ka pacientiem, kuri lieto metotreksātu tādas indikācijas gadījumā, kurai zāles jālieto vienu reizi nedēļā, lietot zāles tikai vienu reizi nedēļā un ierakstīt kartītē nedēļas dienu, kurā zāles lieto;
- informācija par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas var būt letālas, un par pārdozēšanas simptomiem, kā arī par darbībām, kas jāveic, ja parādās simptomi, lai pacienti varētu savlaicīgi vērsties pēc medicīniskās palīdzības;
- ieteikums vienmēr uzrādīt kartīti un brīdināt jaunos veselības aprūpes sniedzējus par to, ka pacients vienu reizi nedēļā lieto metotreksātu (piemēram, iestājoties slimnīcā, mainot aprūpētāju u.c.).

• **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāievieš apstiprinātās mērķtiecīgās novērošanas anketas par visām zāļu lietošanas kļūdām, kuru rezultātā notikusi pārdozēšana.	Sākot ar Komisijas lēmuma paziņošanas dienu *

* Procedūru EMEA/H/A-31/1463

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jylamvo 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Methotrexatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma satur 2 mg metotreksāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur E214 un E219.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

60 ml pudele
Pudeles adapteris
10 ml dozēšanas šļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Lietojiet atbilstoši ārsta parakstītajam, izmantojot pievienoto dozēšanas šļirci.
Pirms lietošanas sakratiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Artrīta un psoriāzes gadījumā lietot tikai vienu reizi nedēļā (ierakstīt zāļu lietošanas nedēļas dienas pilnu nosaukumu).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles: rīkoties piesardzīgi

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Izmest 3 mēnešus pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1172/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jylamvo 2 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jylamvo 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Methotrexatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma satur 2 mg metotreksāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur E214 un E219.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

60 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Lietojiet atbilstoši ārsta parakstītajam, izmantojot pievienoto dozēšanas šļirci.
Pirms lietošanas sakratiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Artrīta un psoriāzes gadījumā lietot tikai vienu reizi nedēļā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Izmest trīs mēnešus pēc pirmās atvēršanas.
Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Oresund Pharma ApS

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1172/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

PACIENTA KARTĪTES TEKSTS

ŠĪ PACIENTA KARTĪTE IR PAREDZĒTA TIKAI PACIENTIEM, KURI LIETO METOTREKSĀTU SATUROŠAS ZĀLES ARTRĪTA UN PSORIĀZES ĀRSTĒŠANAI. JA JŪS LIETOJAT METOTREKSĀTU VIENAI NO IEPRIEKŠ MINĒTAJĀM INDIKĀCIJĀM, JUMS JĀLIETO METOTREKSĀTS TIKAI VIENU REIZI NEDĒĻĀ

Ierakstiet šeit zāļu lietošanas nedēļas dienas pilnu nosaukumu: _____

Nelietojiet lielāku devu nekā nozīmēts.

Pārdozēšana var izraisīt nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas var būt nāvējošas. Pārdozēšanas simptomi ir, piemēram, sāpes kaklā, drudzis, čūlas mutē, caureja, vemšana, izsitumi uz ādas, asiņošana vai neparasts vājums. Ja Jūs domājat, ka esat lietojis lielāku devu nekā nozīmēts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Vienmēr uzrādiet šo kartīti veselības aprūpes speciālistiem, kas nezina par Jūsu ārstēšanu ar metotreksātu, lai brīdinātu viņus par to, ka lietojat zāles vienu reizi nedēļā (piemēram, iestājoties slimnīcā, mainot aprūpi).

Lai iegūtu plašāku informāciju, lūdzu, izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Jylamvo 2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *Methotrexatum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Jylamvo un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jylamvo lietošanas
3. Kā lietot Jylamvo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jylamvo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jylamvo un kādam nolūkam tās lieto

Jylamvo ir zāles, kas:

- organismā nomāc noteikta veida šūnu augšanu, kas ātri vairojas (pretvēža zāles);
- samazina organisma aizsardzības sistēmas nevēlamas reakcijas (imūnsupresīvs līdzeklis);
- kam piemīt pretiekaisuma iedarbība.

Jylamvo lieto, lai ārstētu pacientus ar

- šādām reimatisķām un ādas slimībām:
 - aktīvs reimatoīds artrīts (RA) pieaugušajiem;
 - aktīva juvenīla idiopātiska artrīta (JIA) poliartrītiskās formas (kad skartas piecas vai vairāk locītavas) pusaudžiem un bērniem no trīs gadu vecuma, kuriem nav pietiekamas atbildes reakcijas uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL);
 - smaga, grūti ārstējama, invaliditāti izraisoša psoriāze pieaugušiem pacientiem, kuri pienācīgi nereaģē uz citiem ārstēšanas veidiem, piemēram, fototerapiju, psoralēna un ultravioleto A starojumu (PUVA) un retinoīdiem, kā arī citas smagas psoriāzes, kas skar locītavas (psoriātisks artrīts);
- akūta limfocitāze (ALL) pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 3 gadu vecuma.

Ja nejūtat uzlabošanos vai jūtaties sliktāk, Jums jākonsultējas ar ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jylamvo lietošanas

Nelietojiet Jylamvo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret metotreksātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi (vai ārsts klasificē traucējumus kā smagus);
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir bijuši asinsrades traucējumi, piemēram, kaulu smadzeņu hipoplāzija, leikopēnija, trombocitopēnija vai būtiska anēmija;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu;
- ja Jums ir novājināta imūnā sistēma;
- ja Jums ir nopietna infekcija, piemēram, tuberkuloze vai HIV;

- ja Jums ir kuņģa vai zarnu čūlas;
- ja Jums ir mutes gļotādas iekaisums vai čūlas mutē;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti un papildus, neonkoloģisku indikāciju gadījumā (ārstējot citas slimības, nevis audzējus), ja Jūs esat stāvoklī (skatīt punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”);
- ja Jūs nesen vakcinēja ar dzīvu vakcīnu vai to ir plānots darīt.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Svarīgs brīdinājums par Jylamvo (metotreksāta) devu

Šis iekšķīgi lietojamais šķīdums satur 2 mg metotreksāta 1 ml šķīdumā, un iedaļas uz dozēšanas šļircēs ir norādītas ml, nevis mg.

Ārstējot reimatiskas vai ādas slimības (RA, JIA un psoriāzi vai psoriātisku artrītu), Jylamvo jālieto **tikai vienu reizi nedēļā**.

Pārāk lielas Jylamvo (metotreksāta) devas lietošana var būt nāvējoša.

Lūdzu, ļoti rūpīgi izlasiet šīs lietošanas instrukcijas 3. punktu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, lūdzu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo zāļu lietošanas.

Pirms Jylamvo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir cukura diabēts, ko ārstē ar insulīnu;
- Jums ir neaktīvas, hroniskas infekcijas (piemēram, tuberkuloze, B vai C hepatīts, jostas roze [*herpes zoster*]), jo tās var aktivizēties;
- Jums ir bijusi aknu vai nieru slimība;
- Jums ir traucēta plaušu darbība;
- Jums ir liekais svars;
- Jums ir patoloģiska šķidruma uzkrāšanās vēderā (ascīts) vai ap plaušām (izsvīdumi pleirā);
- Jums ir atūdeņošanās (dehidratācija) vai stāvoklis, kas izraisa dehidratāciju (vemšana, caureja, aizcietējumi, mutes gļotādas iekaisums).

Ja Jums ir bijuši ādas bojājumi pēc staru terapijas (starojuma izraisīts dermatīts) vai saules apdegumi, šīs reakcijas var atkārtoties pēc metotreksāta lietošanas (atkārtota reakcija).

Palielināti limfmezgli (limfoma) var rasties pacientiem, kuri saņem nelielas metotreksāta devas, un tādā gadījumā terapija ir jāpārtrauc.

Pacientiem ar esošu reimatoloģisku slimību, lietojot metotreksātu, ir ziņots par aktu plaušu asiņošanu. Ja Jums rodas tādi simptomi kā asiņu sļaušana vai atklepošana, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Caureja var būt Jylamvo lietošanas blakusparādība, tad terapija ir jāpārtrauc. Ja Jums ir caureja, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ar metotreksātu ārstētiem vēža pacientiem ziņots par atsevišķiem smadzeņu darbības traucējumiem (encefalopātija/leikoencefalopātija). Šādas blakusparādības nevar izslēgt, ja metotreksātu lieto citu slimību ārstēšanai.

Ja Jūs, Jūsu partneris vai aprūpētājs pamanāt neiroloģisko simptomu rašanos vai progresēšanu, tostarp vispārēju muskuļu vājumu, redzes traucējumus, domāšanas, atmiņas un orientācijas izmaiņas, kas izraisa apjukumu un personības izmaiņas, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tie var būt simptomi, kas liecina par ļoti retu, smagu smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML).

Metotreksāts var padarīt Jūsu ādu jutīgāku pret saules gaismu. Izvairieties no intensīvas saules un neizmantojiet solārijus vai saules lampu bez ārsta ieteikuma. Lai aizsargātu ādu no intensīvas saules, valkājiet atbilstošu apģērbu vai izmantojiet sauļošanās līdzekli ar augstu aizsardzības faktoru.

Psoriāzes izraisītas ādas izmaiņas var pasliktināties metotreksāta terapijas laikā, ja esat pakļauts UV staru iedarbībai.

Metotreksāts īslaicīgi ietekmē spermas un olšūnu veidošanos. Metotreksāts var izraisīt spontāno abortu un smagas iedzimtas anomālijas. Ja Jūs esat sieviete, Jums ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās metotreksāta lietošanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc metotreksāta terapijas beigām. Ja Jūs esat vīrietis, Jums ir jāizvairās no kļūšanas par bērna tēvu metotreksāta lietošanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc metotreksāta terapijas beigām. Skatīt arī punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”.

Ieteicamie novērošanas izmeklējumi un piesardzības pasākumi

Nopietnas blakusparādības var rasties arī tad, ja lieto mazas metotreksāta devas. Lai šīs blakusparādības noteiktu savlaicīgi, ārstam ir jāveic kontroles izmeklējumi un laboratoriskās analīzes.

Pirms terapijas uzsākšanas

Pirms terapijas uzsākšanas Jums jāpārbaudīs asinis, lai redzētu, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu. Jums veiks arī asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību un noskaidrotu, vai Jums nav hepatīta. Turklāt tiks pārbaudīts albumīna (olbaltumviela asinīs) līmenis serumā, hepatīta (aknu infekcijas) esamība un nieru darbība. Ārsts var izlemt veikt citas aknu pārbaudes, dažas no tām var būt Jūsu aknu attēli, un citām var būt nepieciešams paņemt mazu audu paraugu no aknām, lai to rūpīgāk izmeklētu. Ārsts var arī pārbaudīt, vai Jums nav tuberkulozes, un veikt krūškurvja rentgenogrāfiju vai plaušu funkcionālos testus.

Ārstēšanas laikā

Ārsts var veikt šādus izmeklējumus:

- mutes dobuma un rīkles izmeklējums, vai nav izmaiņu gļotādā, piemēram, iekaisuma vai čūlu;
- asins analīzes/asins aina, nosakot asins šūnu skaitu un metotreksāta līmeni serumā;
- asins analīze, lai kontrolētu aknu darbību;
- attēl diagnostikas izmeklējumi, lai kontrolētu aknu stāvokli;
- maza audu parauga paņemšana no aknām, lai to rūpīgāk izmeklētu;
- asins analīze, lai kontrolētu nieru darbību;
- elpceļu kontrole un, ja nepieciešams, plaušu funkcionālie testi.

Ļoti svarīgi ir ierasties uz šiem plānotajiem izmeklējumiem.

Ja kādā no šīm pārbaudēm būs aizdomīgi rezultāti, ārsts atbilstoši pielāgos Jūsu ārstēšanu.

Bērni, pusaudži un gados vecāki cilvēki

Bērni, pusaudži un gados vecāki cilvēki, kurus ārstē ar metotreksātu, medicīniski jāuzrauga īpaši rūpīgi, lai ātri atklātu nozīmīgas blakusparādības.

Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem līdz 3 gadu vecumam, jo nav pietiekamas pieredzes par lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Jylamvo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā par zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes vai dabiskām zālēm. Neaizmirstiet informēt ārstu par ārstēšanu ar Jylamvo, ja ārstēšanas laikā Jums tiek izrakstītas citas zāles.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat:

- citas zāles reimatoīdā artrīta vai psoriāzes ārstēšanai, piemēram, leflunomīdu, azatioprīnu (lieto arī, lai novērstu transplantēta orgāna atgrūšanu), sulfasalazīnu (lieto arī čūlainā kolīta

- gadījumā);
- ciklosporīnu (imūnās sistēmas nomākšanai);
- nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus vai salicilātus (zāles pret sāpēm un/vai iekaisumu, piemēram, acetilsalicilskābe, diklofenaks un ibuprofēns vai pirazols);
- dzīvās vakcīnas;
- diurētiskos līdzekļus, kas samazina šķidruma aizturi;
- zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai, piemēram, metformīnu;
- retinoīdus (psoriāzes un citu ādas slimību ārstēšanai);
- pretepilepsijas līdzekļus (krampju lēkmju novēršanai);
- barbiturātus (miega zāles);
- nomierinošos līdzekļus;
- perorālos kontracepcijas līdzekļus;
- probenecīdu (podagras ārstēšanai);
- antibiotiskos līdzekļus;
- pirimetamīnu (malārijas profilaksei un ārstēšanai);
- vitamīnus, kas satur folskābi;
- protona sūkņa inhibitorus (grēmu, čūlu un dažu citu kuņģa slimību ārstēšanai);
- teofilīnu (elpošanas traucējumu ārstēšanai);
- merkaptopurīnu (noteiktu leikozes veidu ārstēšanai);
- pretvēža terapiju (piemēram, doksorubicīnu un prokarbazīnu augstas devas metotreksāta terapijas laikā);
- metamizolu (sinonīmi: novaminsulfons un dipirons) (zāles pret stiprām sāpēm un/vai drudzi).

Jylamvo lietošana kopā ar ēdienu, dzērienu un alkoholu

Šīs zāles var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā. Pēc devas lietošanas, uzdzeriet nedaudz ūdens un norijiet to, lai nodrošinātu pilnas devas lietošanu un metotreksāts nepaliktu mutē. Jylamvo lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot alkoholu, kā arī ieteicams atturēties no pārmērīgas kafijas, kofeīnu saturošu dzērienu un melnās tējas lietošanas. Ārstēšanas laikā ar Jylamvo ir daudz jādzēr, jo dehidratācija (ūdens daudzuma samazināšanās organismā) var palielināt metotreksāta blakusparādības.

Grūtniecība

Nelietojiet Jylamvo grūtniecības laikā, izņemot, ja Jūsu ārsts to ir parakstījis onkoloģiskas slimības ārstēšanai. Metotreksāts var izraisīt iedzimtas anomālijas, kaitēt nedzimušajam bērnam vai izraisīt abortu. Tas saistīts ar galvaskausa, sejas, sirds un asinsvadu, smadzeņu un ķermeņa locekļu anomālijām. Tādēļ ir svarīgi nedot šīs zāles grūtniecēm vai sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ja vien to nelieto onkoloģiskas slimības ārstēšanai.

Neonkoloģisku indikāciju gadījumā sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecība, izmantojot atbilstošas metodes, piemēram, grūtniecības testu.

Nelietojiet Jylamvo, ja mēģināt palikt stāvoklī. Jums jāizvairās no grūtniecības metotreksāta lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Tāpēc Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode visā šajā laikā (skatīt arī punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja Jūs paliekat stāvoklī ārstēšanas laikā vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs ārstēšanās laikā tomēr paliekat stāvoklī, Jums būtu jāsaņem konsultācijas par kaitīgās iedarbības risku bērnam ārstēšanas dēļ.

Ja vēlaties palikt stāvoklī, nepieciešams konsultēties ar ārstu, kurš, iespējams, nosūtīs Jūs pie speciālista uz konsultāciju, pirms plānotās ārstēšanas uzsākšanas.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, jo metotreksāts izdalās mātes pienā. Ja ārsts uzskata, ka ir nepieciešams turpināt ārstēšanu ar metotreksātu, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Vīriešu fertilitāte

Pieejamie dati neliecina par anomāliju vai spontānā aborta palielinātu risku, ja bērna tēvs lieto metotreksātu devu, kas ir mazāka nekā 30 mg (15 ml) nedēļā. Tomēr risku nevar pilnībā izslēgt, un nav informācijas par lielākām metotreksāta devām. Metotreksāts var būt genotoksisks. Tas nozīmē, ka šīs zāles var izraisīt ģenētiskas mutācijas. Metotreksāts var ietekmēt spermas ražošanu saistībā ar iedzimtiem defektiem.

Tāpēc Jums ir jāizvairās kļūt par bērna tēvu vai būt par spermas donoru metotreksāta lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Tā kā ārstēšana ar lielākām metotreksāta devām, kādas parasti izmanto vēža ārstēšanai, var izraisīt neauglību un ģenētiskas mutācijas, vīriešiem, kas tiek ārstēti ar metotreksāta devām, lielākām par 30 mg (15 ml) nedēļā, pirms terapijas uzsākšanas ir ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespēju (skatīt punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana



Uzmanību: šīs zāles var ietekmēt spēju reaģēt un vadīt transportlīdzekļus.

Jylamvo terapijas laikā var parādīties blakusparādības, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu, piemēram, nogurums un reibonis. Dažos gadījumos spēja vadīt transportlīdzekļus un/vai apkalpot mehānismus var būt traucēta. Ja jūtat nogurumu vai reiboni, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Jylamvo satur etilparahidroksibenzoātu un nātrija metilparahidroksibenzoātu

Etil parahidroksibenzoāts (E214) nātrija metilparahidroksibenzoāts (E219) var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

3. Kā lietot Jylamvo

Jylamvo drīkst izrakstīt tikai ārsti, kuri pārzina šo zāļu īpašības un iedarbību.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Nepareiza Jylamvo lietošana var izraisīt smagas blakusparādības un pat nāvi.

Ārstēšanas ilgumu nosaka ārstējošais ārsts. Reimatoīdā artrīta, smaga juvenilā idiopātiskā artrīta, smagas psoriāzes un smaga psoriātiska artrīta ārstēšana ar Jylamvo ir ilgstoša.

Ieteicamā deva

Ārsts izlems, kāda Jylamvo deva Jums ir jālieto atbilstoši ārstējamai slimībai, tās smagumam un Jūsu vispārējam veselības stāvoklim. Precīzi ievērojiet devas lielumu un ārsta norādījumus par zāļu lietošanas laiku.

Deva reimatisko un ādas slimību (RA, JIA un psoriāze vai psoriātisks artrīts) gadījumā

Lieto Jylamvo **tikai vienu reizi nedēļā**. Kopā ar ārstu izvēlieties piemērotāko nedēļas dienu, kurā lietosiet zāles.

Deva pieaugušajiem reimatoīdā artrīta gadījumā:

ieteicamā sākumdeva ir 7,5 mg (3,75 ml) metotreksāta vienu reizi nedēļā.

Deva psoriāzes un psoriātiskā artrīta gadījumā:

ieteicamā sākumdeva ir 7,5 mg (3,75 ml) metotreksāta vienu reizi nedēļā.

Ārsts var palielināt devu, ja lietotā deva nav efektīva, bet tai ir laba panesamība.

Jūsu ārsts var pielāgot šo devu, lai tā būtu Jums piemērota saskaņā ar Jūsu atbildes reakciju uz

ārstēšanu un blakusparādībām.

Deva akūtas limfoleikozes (ALL) gadījumā

Ārsts Jums pateiks, kāda deva Jums jālieto atbilstoši ārstējamai slimībai un kad jums tā jālieto. Precīzi ievērojiet devu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts aprēķinās nepieciešamo devu atkarībā no bērna ķermeņa virsmas laukuma (m^2), un deva tiek izteikta kā mg/m^2 .

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Tā kā gados vecākiem pacientiem ir samazināta aknu un nieru darbība un mazākas folātu rezerves, tiem jāizvēlas relatīvi nelielas devas.

Kā lietot zāles

Jylamvo iepakojumā ir zāļu pudele ar vāciņu, pudeles adapteris un balta dozēšanas šļirce. Zāļu lietošanai vienmēr izmantojiet pievienoto šļirci.

Ja esat bērna vecāks vai aprūpētājs, kurš ievada zāles, nomazgājiet rokas pirms un pēc devas ievadīšanas. Nekavējoties saslauciet izlijušās zāles. Rīkojoties ar Jylamvo, aizsardzībai valkājiet vienreizējās lietošanas cimdus.

Grūtnieces vai sievietes, kuras plāno grūtniecību, vai sievietes, kuras baro ar krūti, nedrīkst rīkoties ar metotreksātu.

Ja Jylamvo nonāk saskarē ar ādu, acīm vai degunu, nomazgājiet skarto vietu ar ūdeni un ziepēm.

Jylamvo ir paredzētas iekšķīgai lietošanai un ir gatavas lietošanai.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka šis iekšķīgi lietojamais šķīdums satur 2 mg metotreksāta 1 ml šķīdumā un ka iedaļas uz dozēšanas šļirces ir norādītas "ml", nevis "mg".

Metotreksātu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pēc devas lietošanas, uzdzeriet nedaudz ūdens un norijiet to, lai nodrošinātu pilnas devas lietošanu un metotreksāts nepaliktu mutē.

Lietojot zāles, ievērojiet turpmākos norādījumus:

1. Pirms lietošanas uzvelciet vienreizējās lietošanas cimdus.
2. Sakratiet pudeli.
3. Noņemiet pudeles vāciņu un cieši iestumiet adapteri pudeles augšdaļā.
4. Iestumiet dozēšanas šļirces galu adaptera atverē.
5. Apgrieziet pudeli otrādi.
6. LĒNĀM velciet šļirces virzuli atpakaļ tā, lai zāles no pudeles tiktu iesūktas šļircē, līdz šļirces baltā virzuļa PLATĀKĀ daļa ir vienā līmenī ar šļirces melno marķējumu nepieciešamajai devai. NEMĒRIET pēc virzuļa šaurā gala. Ja šļircē ir gaisa burbuļi, atkārtojiet darbību, līdz burbuļi ir likvidēti.
7. Apvērsiet pudeli un uzmanīgi izvelciet šļirci no adaptera, turot šļirci pie cilindra, nevis virzuļa.
8. Pārbaudiet, vai deva šļircē ir pareiza.
9. Pirms zāļu ievadīšanas pacientam jābūt sēdus stāvoklī vai jāstāv kājās.
10. Uzmanīgi ievietojiet šļirces galu pacienta mutē un vērsiet to vaiga iekšpusē virzienā.
11. Lēni un uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai uzmanīgi iešļāktu zāles vaiga iekšpusē. NESPIEDIET virzuli pārāk stipri un neiešļāciet zāles mutes dobuma aizmugurē vai rīklē, jo tas var izraisīt aizrīšanos. Virzuli uzmanīgi jāatvelk līdz fiksētajam stāvoklim, līdz tās nofiksējas.
12. Izņemiet šļirci no pacienta mutes.
13. Palūdziet, lai pacients norij zāles un uzdzer nedaudz ūdens, pārliecinoties, ka zāles nepaliek mutē.
14. Uzlieciet pudelei vāciņu, ievietojiet adapteri tam paredzētajā vietā. Vāciņam jābūt cieši

aizvērtam.

15. Uzreiz pēc lietošanas nomazgājiet šļirci ar tīru, siltu ziepjūdeni un rūpīgi noskalojiet. Šļirce ir jātur zem ūdens un virzulis jāievelk un jāizvelk vairākas reizes, līdz šļircē vairs nav zāļu palieku, ieskaitot šļirces galu. Tad virzulis un cilindrs ar jāizjauc, un abi rūpīgi jānomazgā siltā ziepjūdenī. Pēc tam tie ir rūpīgi jānoskalo AUKSTĀ ūdenī, un pirms noslaucīšanas ar tīru papīra salveti jānokrata liekais ūdens. Virzulis un cilindrs jāglabā tīrā sausā tvertnē kopā ar zālēm un jāsamontē pirms nākamās lietošanas reizes. Pirms nākamās devas lietošanas visām šļirces daļām jābūt pilnīgi sausām.

Atkārtojiet iepriekšminētos norādījumus katrai devai, kā norādījis ārsts vai farmaceits.

Ja esat lietojis Jylamvo vairāk nekā noteikts

Ievērojiet ārsta ieteikumus par devu. Nemainiet devu bez ārsta ieteikuma.

Ja Jums ir aizdomas, ka Jūs (vai kāds cits) esat lietojis Jylamvo vairāk, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Ārsts izlems, vai nepieciešama ārstēšana.

Metotreksāta pārdozēšana var izraisīt nopietnas reakcijas. Pārdozēšanas simptomi var būt šādi: asiņošana, neparasts vājums, čūlas mutē, slikta dūša, vemšana, melni vai asiņaini izkārnījumi, klepus ar asinīm vai vemšana ar asins piejaukumu, kas izskatās kā kafijas graudiņi, samazināta urinācija. Skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības".

Paņemiet līdzī zāļu kastīti, ja dodaties pie ārsta vai uz slimnīcu. Pārdozēšanas gadījumā antidots ir kalcija folināts.

Ja esat aizmirsis ieņemt Jylamvo

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, bet turpiniet lietot parakstīto devu. Konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Jylamvo

Nepārtrauciet vai neizbeidziet Jylamvo lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu. Ja Jums ir aizdomas par smagu blakusparādību, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums pēkšņi rodas sēkšana, apgrūtināta elpošana, plakstiņu, sejas vai lūpu pietūkums, izsitumi vai nieze (it īpaši, ja tā skar visu ķermeni).

Ja Jums rodas jebkura no šādām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- elpošanas traucējumi (tas ietver sliktu vispārējo pašsajūtu, sausu, kairinošu klepu, elpas trūkumu, aizdusu, sāpes krūtīs vai drudzi);
- asiņu spļaušana vai atklepošana*;
- izteikta ādas zvīņošanās, pārklāšanās ar tulznām;
- neparasta asiņošana (tajā skaitā vemšana ar asins piejaukumu), zilumu rašanās vai deguna asiņošana;
- slikta dūša, vemšana, nepatīkama sajūta vēderā vai smaga caureja;
- čūlas mutes dobumā;
- melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi;
- asinis urīnā vai izkārnījumos;
- sīki, sarkani plankumi uz ādas;
- drudzis, rīkles iekaisums, gripai līdzīgi simptomi;

- dzeltenīga āda (dzelte) vai tumšs urīns;
 - sāpes urinējot vai apgrūtināta urinācija;
 - slāpes un/vai bieža urinācija;
 - krampju lēkmes (krampji);
 - samaņas zudums;
 - neskaidra vai pavājināta redze;
 - izteikts nespēks.
- *ziņots, lietojot metotreksātu pacientiem ar esošu reimatoloģisku slimību.

Ziņots arī par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, iekaisums un čūlas mutē un rīklē;
- asins analīzēs ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas;
- samazināta asins šūnu veidošanās ar samazinātu balto un/vai sarkano asins šūnu un/vai trombocītu skaitu (leikocitopēnija, anēmija, trombocitopēnija);
- galvassāpes, nogurums, reibonis;
- plašu iekaisums (pneimonija) ar sausu klepu, elpas trūkumu un drudzi;
- caureja;
- ādas izsitumi, ādas apsārtums un nieze.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- limfoma (uztūkums uz kakla, cirksnī vai padusē ar muguras sāpēm, svara zudumu vai svīšanu naktī);
- smagas alerģiskas reakcijas;
- diabēts;
- depresija;
- reibonis, apjukums, krampji;
- plaušu bojājumi;
- čūlas un asiņošana gremošanas traktā;
- aknu slimības, samazināts olbaltumvielu saturs asinīs;
- nātrene, saules apdegumiem līdzīgas reakcijas, ko izraisa paaugstināta ādas jutība pret saules gaismu, ādas brūnēšana, matu izkrišana, palielināts reimatisko mezgliņu skaits, *herpes zoster*, sāpīga psoriāze, lēna brūču dzīšana;
- locītavu vai muskuļu sāpes, osteoporoze (kaulu stiprības samazināšanās);
- nieru slimība, urīnpūšļa iekaisums vai čūlas (iespējams ar asinīm urīnā), sāpīga urinācija
- maksts iekaisums un čūlas.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- asinsrades traucējumi, ko raksturo ļoti lielu sarkano asins šūnu parādīšanās (megaloblastiska anēmija);
- garastāvokļa svārstības;
- kustību lēnīgums, kas var ietekmēt tikai ķermeņa kreiso vai labo pusi;
- smagi redzes traucējumi;
- sirds somiņas iekaisums, šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā;
- zems asinsspiediens, asins trombu veidošanās;
- tonsilīts, elpošanas pārtraukumi, astma;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, gremošanas trakta iekaisums, asiņaini izkārnījumi, iekaisušas smaganas, gremošanas traucējumi;
- akūts hepatīts (aknu iekaisums);
- nagu krāsas izmaiņas, pinnes, sarkani vai purpursarkani plankumi asinsvadu asiņošanas dēļ;

- psoriāzes saasināšanās UV terapijas laikā;
- ādas bojājumi, kas atgādina saules apdegumus vai dermatītu pēc staru terapijas;
- kaulu lūzumi;
- nieru mazspēja, samazināts urīna daudzums, vai urīns neizdalās vispār, elektrolītu līmeņa novirzes asinīs;
- spermas veidošanās traucējumi, menstruāciju traucējumi.

Ļoti reti (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēku):

- vīrusu, sēnīšu vai baktēriju sistēmiskas infekcijas;
- smagi kaulu smadzeņu traucējumi (anēmija), pietūkuši limfmezgli;
- limfoproliferatīvi traucējumi (pārmērīgs balto asins šūnu pieaugums);
- bezmiegs;
- sāpes, muskuļu vājums, garšas sajūtas izmaiņas (metāliska garša), smadzeņu apvalka iekaisums, kas izraisa paralīzi vai vemšanu, nejutīguma vai tirpšanas sajūta / mazāka jutība pret stimulāciju nekā parasti;
- traucētas runu nodrošinošo muskuļu kustības, apgrūtinātas runāšanas spējas, traucēta runa, miegainība vai nogurums, apjukums, neparastas sajūtas galvā, smadzeņu pietūkums, zvanīšana ausīs;
- sarkanas acis, acs tīklenes bojājums;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās, plaušu infekcijas;
- vemšana ar asins piejaukumu, smagas gremošanas trakta komplikācijas;
- aknu mazspēja;
- roku nagu infekcijas, naga atslāņošanās no naga gultnes, augoņi, mazo asinsvadu paplašināšanās, ādas asinsvadu bojājumi, alerģisks asinsvadu iekaisums;
- olbaltumvielas urīnā;
- dzimumtieksmes zudums, erekcijas traucējumi, izdalījumi no maksts, neauglība, krūšu palielināšanās vīriešiem (ginekomastija);
- drudzis.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- patoloģiskas izmaiņas smadzeņu baltajā vielā (leikoencefalopātija);
 - asiņošanas;
 - plaušu asiņošana*;
 - ādas apsārtums un lobīšanās;
 - žokļa kaula bojājumi (sekundāri pārmērīgam balto asins šūnu pieaugumam);
 - pietūkums.
- *ziņots, lietojot metotreksātu pacientiem ar esošu reimatoloģisku slimību.

Metotreksāts var izraisīt balto asins šūnu skaita samazināšanos, un tādēļ var samazināties organisma pretošanās spēja infekcijām. Ja Jūs pamanāt jebkādas infekcijas simptomus, piemēram, drudzi vai būtisku vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanos, vai drudzi ar lokālas infekcijas simptomiem, piemēram, iekaisušu kaklu/iekaisušu rīkli/iekaisušu mutes dobumu vai urinēšanas traucējumus, nekavējoties apmeklējiet ārstu. Lai pārbaudītu, vai nesamazinās balto asins šūnu skaits (agranulocitoze), tiks veiktas asins analīzes. Ir svarīgi informēt ārstu par visām zālēm, ko Jūs lietojat.

Metotreksāts var izraisīt nopietnas (dažreiz dzīvībai bīstamas) blakusparādības. Tādēļ ārsts Jūs izmeklēs, lai pārbaudītu, vai nav izmaiņu asins sastāvā (piemēram, mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits, limfomas), nierēs un aknās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jylamvo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā, vēlams aizslēgtā skapī. Nejauša norīšana bērniem var būt nāvējoša.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc “EXP” Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 C.

Turiet pudeli cieši aizvērtu, lai novērstu zāļu sabojāšanos un samazinātu nejaušas izlīšanas risku.

Pēc pirmās atvēršanas: izmetiet neizlietotās zāles pēc 3 mēnešiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši citotoksisko zāļu iznīcināšanas vietējām prasībām; to vaicāriet farmaceitam.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jylamvo satur

Aktīvā viela ir metotreksāts. Viens ml šķīduma satur 2 mg metotreksāta.

Citas sastāvdaļas ir: makrogols 400, glicerīns, apelsīnu aromatizētājs, sukraloze, etilparahidroksibenzoāts (E214), nātrijs metilparahidroksibenzoāts (E219), citronskābe, trinātrijs citrāts, attīrīts ūdens. Skatīt 2. punktu “Jylamvo satur etilparahidroksibenzoātu un nātrijs metilparahidroksibenzoātu”.

Jylamvo ārējais izskats un iepakojums

Jylamvo ir dzidrs, dzeltens šķīdums. Tas iepildīts brūnā stikla pudelē, kas satur 60 ml šķīduma un aizvākota ar bērniem neatveramu vāciņu. Katrs iepakojums satur vienu pudeli, pudeles adapteri un baltu dozēšanas šļirci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Dānija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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