

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Jylamvo 2 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 2 mg metotreksata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine vsebuje 2 mg metilhidroksibenzoata (v obliki natrijeve soli) in 0,2 mg etilhidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

bistra, rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jylamvo je indicirano za zdravljenje:

revmatoloških in dermatoloških bolezni:

- aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih,
- poliartrikularnih oblik hudega aktivnega juvenilnega idiopatičnega artritisa (JIA) pri mladostnikih in otrocih, starih tri leta ali več, pri katerih je bil odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) nezadosten,
- hude, na zdravljenje neodzivne psoriaze, ki povzroča invalidnost in se ne odziva ustrezno na druge oblike zdravljenja, kot so fototerapija, psoraleni in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA) in retinoidi, ter hudega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih;

v onkologiji:

- vzdrževalno zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri odraslih in otrocih, starih tri leta ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Metotreksat smejo predpisovati samo zdravniki s strokovnim znanjem glede uporabe metotreksata in s popolnim razumevanj tveganj zdravljenja z metotreksatom.

Odmerjanje

Revmatološke in dermatološke bolezni

Pomembno opozorilo glede odmerjanja zdravila Jylamvo (metotreksat)

Zdravilo Jylamvo (metotreksat) za zdravljenje revmatoloških ali dermatoloških bolezni se jemlje **samo enkrat na teden**. Nepravilno odmerjanje zdravila Jylamvo (metotreksat) lahko povzroči resne neželene učinke, vključno s smrtjo. Zelo pozorno preberite to poglavje v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora zagotoviti, da se bodo bolniki ali njihovi skrbniki zmožni držati režima odmerjanja enkrat na teden.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora določiti dan jemanja na receptu.

Odmerek in trajanje zdravljenja sta določena individualno, na podlagi bolnikove klinične slike in njegove sposobnosti prenašanja metotreksata. Zdravljenje aktivnega revmatoidnega artritisa, hudega juvenilnega idiopatičnega artritisa (JIA), hude psoriaze in hudega psoriatičnega artritisa je dolgotrajno.

Tedenski odmerek ne sme preseči 25 mg (12,5 ml). Odmerki, ki presegajo 20 mg (10 ml)/teden, so lahko povezani s precejšnjim povečanjem toksičnosti, zlasti z zaviranjem delovanja kostnega mozga.

Dodatno je indicirano sočasno dodajanje 5 mg folne kisline dvakrat tedensko (razen na dan jemanja odmerka).

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg (3,75 ml) metotreksata enkrat tedensko.

Glede na napredovanje bolezni pri posamezniku in toleranco bolnika se lahko odmerek postopoma povečuje za 2,5 mg (1,25 ml) na teden.

Odziv na zdravljenje lahko pričakujemo po približno 4–8 tednih.

Ko je želeni rezultat zdravljenja dosežen, je treba odmerek postopoma zmanjševati do najmanjšega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja znova pojavijo.

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih s poliartikularnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa

Bolnike s poliartikularnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa je treba vselej napotiti na oddelek za revmatologijo, ki se ukvarja z zdravljenjem otrok/mladostnikov.

Priporočeni odmerek je 10–15 mg (5–7,5 ml)/m² telesne površine tedensko. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na priporočeni odmerek, se lahko odmerek poveča na 20 mg (10 ml)/m² telesne površine tedensko. V primeru povečanja odmerka je potrebno pogostejše spremljanje bolnikov.

Odmerjanje pri odraslih bolnikih s hudimi oblikami psoriaze in odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom

Priporočljiva je uporaba testnega odmerka v višini 2,5–5 mg (1,25–2,5 ml) en teden pred začetkom zdravljenja, da se ugotovijo morebitni neželeni učinki. Če so teden kasneje izvidi ustreznih laboratorijskih testov normalni, se lahko prične zdravljenje. Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg (3,75 ml) metotreksata enkrat tedensko. Odmerek se postopno povečuje, a na splošno tedenski odmerek metotreksata ne sme preseči 25 mg. Običajni odmerek je 10 mg–25 mg (5 ml–12,5 ml) enkrat tedensko. Odmerki, ki presegajo 20 mg (10 ml) na teden, so lahko povezani s precejšnjim povečanjem toksičnosti, še posebno z zaviranjem delovanja kostnega mozga.

Odziv na zdravljenje lahko običajno pričakujemo po približno 4–8 tednih. Ko je želeni rezultat zdravljenja dosežen, je treba odmerek postopoma zmanjševati do najmanjšega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Onkologija

Odmerek pri akutni limfoblastni levkemiji

Pri vzdrževalnem zdravljenju akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri otrocih, starih tri leta ali več,

mladostnikih in odraslih je v okviru kompleksnih protokolov v kombinaciji z drugimi citostatiki uporabljen metotreksat v majhnem odmerku. Zdravljenje mora biti v skladu z veljavnimi terapevtskimi protokoli.

Splošno sprejeti posamezni odmerki znašajo 20–40 mg (10–20 ml)/m² telesne površine.

Če je metotreksat uporabljen v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami, je treba pri odmerjanju upoštevati morebitno prekrivajočo se toksičnost drugih sestavin zdravil.

Višje odmerke je treba dajati parenteralno.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih je treba metotreksat uporabljati previdno. Pri zdravljenju je treba upoštevati trenutno objavljene protokole zdravljenja za otroke (glejte poglavje 4.4).

Odmerki so običajno določeni glede na bolnikovo telesno površino, vzdrževalno zdravljenje pa je dolgoročno.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba metotreksat uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, juvenilnim artritisom, psorizao in psoriatičnim artritisom je treba odmerke prilagoditi. Za onkološko indikacijo je treba upoštevati tudi priporočila v objavljenih protokolih.

Kreatininski očistek (ml/min)	% odmerka, ki bo uporabljen
> 60	100
30–59	50
< 30	Zdravilo Jylamvo se ne sme uporabiti.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudim trenutnim ali nedavnim obolenjem jeter, zlasti če je ta posledica alkohola, je treba metotreksat, če sploh, uporabljati zelo previdno. Če je vrednost bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), je uporaba metotreksata kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Uporaba pri otrocih, mlajših od treh let, ni priporočljiva, saj za to skupino bolnikov ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila.

Starejši ljudje

Pri starejših ljudeh (starejših od 65 let) je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zaradi zmanjšanega delovanja jeter in ledvic ter manjših rezerv folne kisline, ki so posledica starosti. Poleg tega je zaradi morebitnih zgodnjih znakov toksičnosti priporočljivo natančno spremljanje bolnikov (glejte poglavja 4.4, 4.5, 4.8 in 5.2).

Bolniki s patološkim kopičenjem tekočin (plevralnim izlivom, ascitesom)

Ker je lahko razpolovni čas metotreksata pri bolnikih s patološkim kopičenjem tekočin štirikrat daljši od normalnega, bo pri teh bolnikih morda treba zmanjšati odmerke, v nekaterih primerih pa uporabo metotreksata opustiti (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Stopnjo znižanja odmerka je treba določiti za vsak primer posebej.

Način uporabe

Zdravilo Jylamvo je namenjeno samo peroralni uporabi.

Zdravilo Jylamvo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Raztopina je pripravljena za uporabo in jo je treba zaužiti z nekaj vode, da se iz ustne votline odstranijo morebitni ostanki metotreksata.

Za natančno merjenje predpisanega odmerka je priložena 10-mililitrska brizga za peroralno odmerjanje (glejte navodilo za uporabo).

Če peroralna pot ni učinkovita, je indicirana zamenjava farmacevtske oblike v parenteralno. To je mogoče z dajanjem metotreksata intramuskularno ali subkutano in je priporočljivo za bolnike, pri katerih absorpcija peroralne oblike metotreksata ni zadostna, ali bolnike, ki peroralnega dajanja ne prenašajo dobro.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- okvara jeter (vrednost bilirubina je $> 5 \text{ mg/dl}$ [$85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$], glejte poglavje 4.2);
- čezmerno uživanje alkohola;
- huda okvara ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min , glejte poglavje 4.2);
- že obstoječe krvne bolezni, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali izrazita anemija;
- imunska pomanjkljivost;
- resne, akutne ali kronične okužbe, kot sta tuberkuloza in okužba z virusom HIV;
- stomatitis, razjede v ustni votlini in znane aktivne ulkusne bolezni prebavil;
- dojenje (glejte poglavje 4.6);
- sočasno cepljenje z živimi cepivi.

Dodatno za neonkološke indikacije

- nosečnost (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Peroralna raztopina vsebuje 2 mg metotreksata v vsakem mililitru raztopine; merilne enote na brizgi za odmerjanje so mililitri in ne miligrami; paziti je treba, da je predpisan pravilni volumen odmerjanja. Revmatološke ali dermatološke bolniki je treba jasno opozoriti na to, da se zdravilo uporablja samo enkrat tedensko in ne vsak dan. Nepravilna uporaba metotreksata lahko povzroči hude neželene učinke, ki so lahko celo smrtni. Zdravstveno osebje in bolniki morajo biti o tem jasno poučeni.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora določiti dan jemanja na receptu.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, se mora prepričati, da bolniki razumejo, da smejo zdravilo Jylamvo (metotreksat) jemati samo enkrat na teden.

Bolnikom je treba pojasniti, kako pomembno se je držati jemanja enkrat tedensko.

Bolniki morajo biti med zdravljenjem pod ustreznim nadzorom, tako da se lahko čim prej odkrijejo in ocenijo znaki morebitnih toksičnih ali neželenih učinkov.

Zato sme zdravljenje z metotreksatom uvesti in nadzorovati samo zdravnik, ki je usposobljen in izkušen v zdravljenju z antimetaboliti.

Še posebno strog nadzor je potreben pri bolnikih, ki so predhodno prestali radioterapijo (zlasti medenice), pri bolnikih z okvarjenim delovanjem hematopoetskega sistema (npr. po predhodni radioterapiji ali kemoterapiji), pri splošno oslabeledih bolnikih ter pri starostnikih in zelo majhnih otrocih.

Zaradi možnosti pojava hudih ali celo smrtno nevarnih toksičnih reakcij morajo biti bolniki podrobno

seznanjeni z možnimi tveganji zdravljenja (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi toksičnosti) ter s priporočenimi varnostnimi ukrepi. Bolnike je treba opozoriti, da naj se v primeru pojava simptomov prevelikega odmerjanja nemudoma posvetujejo z zdravnikom in da je treba simptome prevelikega odmerjanja nadzorovati (vključno z rednimi laboratorijskimi preiskavami). Odmerki, ki presegajo 20 mg (10 ml)/teden, so lahko povezani s precejšnjim povečanjem toksičnosti, zlasti z zaviranjem delovanja kostnega mozga.

Bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zaradi zakasnelega izločanja metotreksata zdraviti posebno skrbno in samo z majhnimi odmerki metotreksata (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter, zlasti če je ta posledica alkohola, je treba metotreksat, če sploh, uporabljati zelo previdno.

Plodnost

Pri uporabi metotreksata so poročali o zmanjšani plodnosti, oligospermiji, menstrualnih motnjah in amenoreji med zdravljenjem in kratek čas po prekinitvi zdravljenja, kar vpliva na spermatogenezo in oogenezo med časom jemanja – za te učinke se zdi, da so po prekinitvi zdravljenja reverzibilni.

Teratogenost – tveganje za razmnoževanje

Metotreksat povzroča pri ljudeh embriotoksičnost, splav in okvare ploda. Zato se je treba z bolnicami v reproduktivnem obdobju pogovoriti o možnih vplivih na reprodukcijo, izgubi ploda in kongenitalnih malformacijah (glejte poglavje 4.6).

Pri neonkoloških indikacijah je treba pred uporabo zdravila Jylamvo izključiti nosečnost. V primeru zdravljenja žensk v rodni dobi je treba med zdravljenjem in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Za nasvete glede kontracepcije pri moških glejte poglavje 4.6.

Priporočeni pregledi in varnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja ali ob ponovnem pričetku zdravljenja po obdobju okrevanja

Treba je opraviti celotno krvno sliko z diferencialno krvno sliko in krvnimi ploščicami, teste jetrnih encimov, bilirubina, serumskega albumina, rentgensko slikanje prsnega koša in teste delovanja ledvic. Če je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo ter hepatitis B in C.

Med zdravljenjem

Spodaj navedene teste je treba opraviti vsak teden v prvih dveh tednih, nato v naslednjem mesecu vsaka dva tedna; nato glede na število belih krvničk in stabilnost bolnika v naslednjih šestih mesecih vsaj enkrat mesečno in nato vsaj enkrat na tri mesece.

O večji pogostnosti spremljanja je treba razmisliti ob povečanju odmerka. Zlasti pri starejših bolnikih je treba v kratkih časovnih presledkih preverjati zgodnje znake toksičnosti (glejte poglavje 4.2).

- Pregled ustne votline in žrela glede sprememb na sluznici.
- Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in krvnimi ploščicami. Nenadoma in pri na videz varnih odmerkih metotreksata lahko pride do z metotreksatom povzročenih zavore hematopoeze. Ob vsakem občutnejšem padcu števila belih krvničk ali krvnih ploščic je treba z uporabo zdravila takoj prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Bolnike je treba spodbujati, da svojemu zdravniku poročajo o vseh znakih in simptomih, ki bi lahko kazali na okužbo. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba pogosteje spremljati krvno sliko in krvne ploščice.
- Preiskave delovanja jeter
Zdravljenje se ne sme začeti oziroma ga je treba prekiniti, če so prisotna stalna ali precejšnja odstopanja na izvidih preiskav delovanja jeter, drugih neinvazivnih preiskav jetrne fibroze ali biopsij jeter.

Pri 13–20 % bolnikov so poročali o začasnih zvišanih vrednosti transaminaz na dvakratno ali trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Stalno zvišane vrednosti jetrnih encimov in/ali znižane ravni albumina v serumu lahko kažejo na hudo hepatotoksičnost. V primeru stalno zvišanih vrednosti jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Histoloških sprememb, fibroze in redkeje ciroze jeter ne spremljajo vedno nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter. V nekaterih primerih ciroze so vrednosti transaminaz normalne. Zato je treba razmisliti o tem, da se poleg preiskav delovanja jeter uporabijo tudi neinvazivne diagnostične metode za spremljanje stanja jeter. Pri posameznih bolnikih je treba razmisliti o biopsiji jeter, pri čemer je treba upoštevati njihove pridružene bolezni, anamnezo in tveganja, povezana z biopsijo. Dejavniki tveganja za hepatotoksičnost vključujejo predhodno prekomerno uživanje alkohola, stalno zvišane vrednosti jetrnih encimov, bolezen jeter v osebni anamnezi, dedne bolezni jeter v družinski anamnezi, sladkorno bolezen, debelost ter predhodno izpostavljenost hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam in dolgotrajno zdravljenje z metotreksatom.

Med zdravljenjem z metotreksatom se ne smejo uporabljati dodatna hepatotoksična zdravila, razen če je to nedvomno potrebno. Izogibati se je treba uživanju alkohola (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila, je potrebno skrbnejše spremljanje vrednosti jetrnih encimov.

Večja previdnost je potrebna pri bolnikih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo, saj se je med zdravljenjem z metotreksatom v posameznih primerih pojavila jetrna ciroza brez kakršnega koli zvišanja vrednosti transaminaz.

- Delovanje ledvic je treba spremljati s preiskavami ledvic in analizami urina. Če je serumski kreatinin povišan, je treba odmerek zdravila zmanjšati. Zdravljenje z metotreksatom se ne sme uvesti, če je kreatininski očistek manjši od 30 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
- Zdravljenje z zmerno visokimi in visokimi odmerki metotreksata se ne sme uvesti, če so vrednosti pH urina manjše od 7,0. Vsaj prvih 24 ur po začetku dajanja metotreksata je treba testirati alkalizacijo urina s ponavljajočim se nadzorom vrednosti pH (vrednosti, večje ali enake 6,8).
- Ocena delovanja dihal - treba je spremljati simptome motenj v delovanju pljuč in po potrebi izvesti preiskave delovanja pljuč. Simptomi, povezani s pljuči (še posebno suh, neproduktiven kašelj), ali nespecifični pnevmonitis, ki se pojavi med zdravljenjem z metotreksatom, so lahko znak, da je prišlo do morebitne nevarne okvare; zdravljenje je v takem primeru treba prekiniti in uvesti natančno spremljanje. Klinična slika je sicer različna, vendar imajo bolniki, oboleni za pljučnimi boleznimi, povzročenimi z metotreksatom, običajno vročino, kašljajo, težje dihalo ali pa so hipoksemični. Za izključitev okužbe je potrebno rentgensko slikanje pljuč. Pojavi se lahko akutna ali kronična intersticijska pljučnica, ki je pogosto povezana z eozinofilijo, poročali pa so tudi o smrtnih primerih. Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pljučnico in jim svetovati, da ob pojavu trdovratnega kašlja ali dispneje nemudoma obiščejo zdravnika.

Poleg tega so pri uporabi metotreksata pri revmatoloških in sorodnih indikacijah poročali o pljučni alveolarni krvavitvi. Ti primeri bi lahko bili povezani z vaskulitisom in drugimi sočasnimi boleznimi. Ob sumu na pljučno alveolarno krvavitev so potrebne takojšnje preiskave za potrditev diagnoze.

- Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo pljučni simptomi, je treba zdravljenje z metotreksatom prekiniti in takoj opraviti preiskavo (vključno z rentgenskim slikanjem prsnega koša), da se izključita možnost okužbe in prisotnost tumorjev. V primeru suma na pljučno bolezen, povzročeno z metotreksatom, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi, zdravljenja z metotreksatom pa ne smemo znova začeti.

- Pljučni simptomi zahtevajo hitro diagnosticiranje in prekinitev zdravljenja z metotreksatom. Z metotreksatom povzročene pljučne bolezni, kot je pljučnica, se lahko nenadoma pojavijo kadar koli med zdravljenjem in niso vedno povsem reverzibilne, o njih pa so poročali že pri skoraj vseh odmerkih (vključno z majhnimi odmerki 7,5 mg (3,75 ml) tedensko).
- Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo oportunistične okužbe, vključno s pljučnico, ki jo povzroča mikroorganizem *Pneumocystis jiroveci* in je lahko smrtna. Če se pojavijo pljučni simptomi, je treba upoštevati možnost, da gre za pljučnico, ki jo povzroča mikroorganizem *Pneumocystis jiroveci*.
- Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem pljuč.
- Posebna previdnost je potrebna tudi v primeru neaktivnih kroničnih okužb (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ali C), saj lahko pride do njihove ponovne aktivacije.

Okvarjeno delovanje ledvic in bolniki s tveganjem za okvarjeno delovanje ledvic

Ker se metotreksat izloča predvsem skozi ledvice, lahko v primeru okvarjenega delovanja ledvic pričakujemo povišane serumske koncentracije metotreksata, kar lahko povzroči hude neželene učinke. Če obstaja možnost okvare delovanja ledvic (npr. pri starejših ljudeh), morajo biti časovni presledki, v katerih se izvaja nadzor, krajši. To se nanaša zlasti na primere sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na izločanje metotreksata, povzročajo okvaro ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila) ali pa lahko vodijo do morebitnih motenj pri tvorbi krvi.

Pri dejavniki tveganja, kot so motnje delovanja ledvic, vključno z blago ledvično okvaro, sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) ni priporočljiva. Tudi dehidracija lahko poveča toksične učinke metotreksata.

(Glejte poglavje o spremljanju delovanja ledvic.)

Imunski sistem

Metotreksat lahko zaradi svojega učinka na imunski sistem spremeni odziv na cepljenje in vpliva na rezultate imunoloških preiskav. Cepljenja z živimi cepivi se med zdravljenjem z metotreksatom ne sme izvajati.

Maligni limfomi

Pri bolnikih, ki jemljejo majhne odmerke metotreksata, se lahko pojavijo maligni limfomi. V tem primeru je treba zdravljenje z metotreksatom prekiniti. Če limfomi ne kažejo znakov spontane regresije, je treba uvesti citotoksično zdravljenje.

Plevralni izlivi ali ascites

Pred začetkom zdravljenja z metotreksatom je treba plevralne izlive in ascites drenirati (glejte poglavje 4.2).

Stanja, ki povzročajo dehidracijo, kot so bruhanje, driska ali stomatitis

Stanja, ki povzročajo dehidracijo, kot so bruhanje, driska ali stomatitis, lahko povečajo toksične učinke metotreksata zaradi zvišanih koncentracij zdravilne učinkovine. V tem primeru je treba zdravljenje z metotreksatom prekiniti, dokler simptomi ne izginejo.

Pomembno je, da se morebitno zvišanje koncentracij zdravilne učinkovine odkrije v 48 urah zdravljenja, sicer se lahko pojavijo nereverzibilni toksični učinki metotreksata.

Znaka toksičnih učinkov sta lahko driska in ulcerozni stomatitis; v tem primeru je treba zdravljenje prekiniti, sicer lahko pride do hemoragičnega enteritisa in smrti zaradi predrtnja črevesa. Če se pojavi hematemeza, črno obarvano blato ali kri v blatu, je treba zdravljenje prekiniti.

Dodajanje folne kisline

Pri akutnih toksičnih učinkih metotreksata je bolnike morda treba zdraviti s folinsko kislino. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ali psorazio se lahko z dodajanjem folne ali folinske kisline

zmanjšajo toksični učinki metotreksata, kot so gastrointestinalni simptomi, vnetje ustne sluznice, izpadanje las in zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Pred dodajanjem folne kisline je predvsem pri bolnikih, starejših od 50 let, priporočljivo spremljanje vrednosti vitamina B12, saj lahko folna kislina prikrije njegovo pomanjkanje.

Vitaminski pripravki

Vitaminski pripravki ali drugi izdelki, ki vsebujejo *folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate*, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Fotosenzitivnost

Pri nekaterih posameznikih, ki so jemali metotreksat, so opazili fotosenzitivnost, ki se je izražala kot pretirana reakcija na sončne opekline (glejte poglavje 4.8.). Izpostavljanju intenzivni sončni svetlobi ali UV-žarkom se je potrebno izogibati, razen če je to medicinsko indicirano. Bolniki morajo uporabljati ustrezno zaščito pred soncem, da se zaščitijo pred intenzivno sončno svetlobo.

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko znova pojavijo dermatitis, ki ga povzroči obsevanje, in sončne opekline (spominske reakcije). Med obsevanjem z UV-žarki in sočasno uporabo metotreksata lahko pride do poslabšanj psoriatičnih lezij.

Toksični učinki na koži

Po enkratnem odmerku ali večkratnih odmerkih metotreksata so poročali o hudih, občasno smrtnih dermatoloških reakcijah, vključno s toksično epidermalno nekrolizo (Lyellovim sindromom) ali Stevens-Johnsonovim sindromom.

Encefalopatija/levkoencefalopatija

Ker so se pri bolnikih z rakom, zdravljenih z metotreksatom, pojavili primeri encefalopatije/levkoencefalopatije, tega ni mogoče izključiti niti pri bolnikih brez indikacij raka.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat, večinoma v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). PML se lahko konča s smrtjo in jo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom, pri katerih pride do novega pojava ali poslabšanja nevroloških simptomov.

Opozorila v zvezi s pomožnimi snovmi

To zdravilo vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) in etilparahidroksibenzoat (E214). Ti pomožni snovi lahko povzročita alergijske reakcije (ki so lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, zdravljenih z majhnimi odmerki metotreksata, še posebno pri tistih z okvarjenim delovanjem ledvic, je treba upoštevati medsebojno delovanje nesteroidnih protivnetnih zdravil in metotreksata. Če je potrebno zdravljenje s kombinacijo teh zdravil, je treba spremljati krvno sliko in delovanje ledvic. Pri dajanju nesteroidnih protivnetnih zdravil in metotreksata v razmaku 24 ur je potrebna previdnost, saj se v tem primeru lahko povišajo vrednosti metotreksata v plazmi, zaradi česar se poveča tudi toksičnost. Pri poskusih na živalih so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s salicilno kislino, povzročila zmanjšano tubularno izločanje metotreksata in posledično povečala njegove toksične učinke. Vendar v kliničnih študijah, v katerih so bolniki z revmatoidnim artritisom sočasno prejeli NSAID in salicilno kislino, niso opazili povečanega tveganja za neželene učinke. Zdravljenje revmatoidnega artritisa s temi zdravili se lahko med terapijo z majhnimi odmerki metotreksata nadaljuje, vendar je potreben skrben zdravniški nadzor.

Bolnike, ki med zdravljenjem z metotreksatom sočasno jemljejo druga morebitna hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin in retinoide), je treba skrbno spremljati zaradi morebitnega povečanja hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem z metotreksatom se je treba izogibati uživanju alkohola (glejte poglavje 4.4). Redno uživanje alkohola in sočasna uporaba drugih

hepatotoksičnih zdravil povečata tveganje za neželene hepatotoksične učinke zaradi metotreksata. Uporaba drugih hematotoksičnih zdravil poveča tveganje za neželene hematotoksične učinke zaradi metotreksata. Sočasna uporaba metamizola in metotreksata lahko poveča hematotoksični učinek metotreksata, zlasti pri starejših bolnikih. Zato se je sočasni uporabi potrebno izogibati.

Treba se je zavedati farmakokinetičnega medsebojnega delovanja metotreksata z antikonvulzivi (znižujejo serumske koncentracije metotreksata) in 5-fluorouracilom (podaljša se razpolovni čas 5-fluorouracila).

Salicilati, fenilbutazon, difenilhidantoin (fenitoin), barbiturati, pomirjevala, peroralni kontraceptivi, tetraciklini, aminopirinski derivati, sulfonamidi, tiazidni diuretiki, peroralna hipoglikemična zdravila, doksorubicin in p-aminobenzojska kislina izpodrivajo metotreksat s serumskega albumina ter s tem povečajo njegovo biološko uporabnost, s tem pa tudi toksičnost (posredno zvečanje odmerka).

Probenecid in šibke organske kisline lahko zmanjšajo tubularno izločanje metotreksata ter s tem prav tako posredno povečajo njegov odmerek.

Antibiotiki, kot so penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin, lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, kar lahko vodi do povečanih serumskih koncentracij metotreksata ter sočasne hematološke in gastrointestinalne toksičnosti. Peroralni antibiotiki, kot so tetraciklini, kloramfenikol in širokospektralni antibiotiki, ki se ne absorbirajo, lahko zmanjšajo črevesno absorpcijo metotreksata ali pa z zaviranjem črevesne flore oziroma bakterijske presnove motijo enterohepatični obtok.

Pri (predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki imajo lahko neželene učinke na delovanje kostnega mozga (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), je treba upoštevati možnost hematopoetskih motenj.

Sočasna uporaba zdravil, ki povzročajo pomanjkanje folne kisline (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol), lahko poveča toksičnost metotreksata. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z že obstoječim pomanjkanjem folne kisline.

Po drugi strani pa lahko sočasna uporaba zdravil s folinsko kislino ali vitaminskih pripravkov s folno kislino oziroma njenimi derivati zmanjša učinkovitost metotreksata.

Kombinacija metotreksata in sulfasalazina lahko z zaviranjem sinteze folne kisline s sulfasalazinom poveča učinkovitost metotreksata. S tem se poveča tudi tveganje za nastop neželenih učinkov, vendar so v več študijah poročali le o posameznih takšnih primerih.

Ciklosporin lahko poveča učinkovitost in toksičnost metotreksata. Če se uporablja kombinirano zdravljenje, hkrati s tveganjem limfoproliferacije obstaja tudi tveganje prekomerne imunosupresije.

Uporaba dušikovega oksida okrepi učinek metotreksata na presnovo folatov, kar povzroči povečano toksičnost, ki se lahko izrazi v obliki hude, nepredvidljive mielosupresije in stomatitisa ter pri intratekalnem dajanju povečane hude, nepredvidljive nevrotoksičnosti. Čeprav je ta učinek mogoče zmanjšati z dajanjem kalcijevega folinata, se je sočasni uporabi metotreksata in dušikovega oksida treba izogibati.

Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke, kot sta omeprazol ali pantoprazol, lahko vodi do medsebojnega delovanja: sočasno jemanje metotreksata in omeprazola je povzročilo zakasnjeno ledvično izločanje metotreksata. V enem primeru, pri katerem so metotreksat kombinirali s pantoprazolom, so poročali o zaviranju ledvičnega izločanja presnovka 7-hidroksimetotreksata ter pojavu mialgije in drhtenja.

Uporaba prokarbazina med zdravljenjem z visokim odmerkom metotreksata poveča tveganje za oslABLjeno delovanje ledvic.

Med zdravljenjem z metotreksatom se je treba izogibati prekomernemu uživanju pijač, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kave, brezalkoholnih pijač s kofeinom, črnega čaja), saj se lahko zaradi možnega medsebojnega delovanja metotreksata in metilksantinov na adenozijskih receptorjih zmanjša učinkovitost metotreksata.

Kombinirano zdravljenje z metotreksatom in leflunomidom lahko poveča tveganje za pojav pancitopenije.

Zlasti pri ortopedskih kirurških posegih, pri katerih je dovzetnost za okužbe visoka, je ob sočasni uporabi metotreksata in imunomodulirajočih zdravil potrebna posebna pozornost.

Holestiramin lahko z motenjem enterohepatičnega obtoka poveča neledvično izločanje metotreksata.

Pri sočasni uporabi metotreksata z drugimi citostatičnimi zdravili je treba upoštevati, da je lahko očistek metotreksata zakasnel.

Radioterapija med uporabo metotreksata lahko poveča tveganje za nekrozo mehkih tkiv ali kosti.

Metotreksat lahko zmanjša očistek teofilina. Zato je treba ob sočasni uporabi metotreksata nadzorovati serumske koncentracije teofilina.

Pri sočasni uporabi merkaptopurina in metotreksata se lahko poveča biološka uporabnost merkaptopurina, verjetno zaradi zaviranja presnove merkaptopurina.

Metotreksat lahko zaradi svojih morebitnih učinkov na imunski sistem spremeni odziv na cepljenje in vpliva na rezultate testov (imunoloških postopkov za ugotavljanje imunskega odziva). Sočasno cepljenje z živimi cepivi se med zdravljenjem z metotreksatom ne sme izvajati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo zanositi in morajo v času zdravljenja z metotreksatom in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi sezniniti s tveganjem za kongenitalne malformacije, povezanim z metotreksatom, morebitno nosečnost pa z gotovostjo izključiti na ustrezen način, kot je test nosečnosti. Med zdravljenjem je treba ponoviti test nosečnosti, kot je klinično ustrezno (npr. ob vsaki prekinitvi uporabe kontracepcije). Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati glede preprečevanja in načrtovanja nosečnosti.

Kontracepcija pri moških

Ni znano, ali se metotreksat izloča v semensko tekočino. Študije na živalih so pokazale genotoksični učinek metotreksata, zato tveganja za genotoksične učinke na semenčice ne moremo povsem izključiti. Majhno število kliničnih dokazov ne kaže povečanega tveganja za malformacije ali splav po izpostavljenosti očeta majhnim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg [15 ml] na teden). Ni dovolj podatkov za oceno tveganja za malformacije ali splav po izpostavljenosti očeta večjim odmerkom.

Kot previdnostni ukrep se spolno aktivnim bolnikom ali njihovim partnericam priporoča, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem bolnika in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z metotreksatom. Moški med zdravljenjem z metotreksatom in še 3 mesece po njem ne smejo darovati semenske tekočine.

Nosečnost

Pri neonkoloških indikacijah je uporaba metotreksata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če med zdravljenjem z metotreksatom ali do šest mesecev po njem pride do nosečnosti, se mora nosečnica posvetovati z zdravnikom glede tveganja za škodljive učinke na otroka, ki so povezani z zdravljenjem, za preverjanje, ali se plod normalno razvija, pa je treba opraviti ultrazvočne

preglede. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, zlasti med prvim trimesečjem (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je teratogeno delovanje metotreksata pri ljudeh: poročali so o smrtih ploda, splavih in/ali prirojenih nepravilnostih, npr. lobanje in obraza, srčno-žilnega sistema, osrednjega živčnega sistema in okončin.

Metotreksat ima močno teratogeno delovanje pri ljudeh in je povezan s povečanim tveganjem za spontane splave, intrauterini zaostanek v rasti ter kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo.

- Poročali so o spontanah splavih pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih zdravljenju z majhnimi odmerki metotreksata (manj kot 30 mg [15 ml] na teden), v primerjavi s poročanim deležem spontanah splavov 22,5 % pri bolnicah z istimi boleznimi, ki so bile zdravljene z drugimi zdravili kot metotreksatom.
- Hude prirojene okvare so bile prisotne pri 6,6 % živorojenih otrok žensk, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravljenju z majhnimi odmerki metotreksata (manj kot 30 mg [15 ml] na teden), v primerjavi s približno 4 % odstotki pri živorojenih otrocih bolnic z istimi boleznimi, ki so bile zdravljene z drugimi zdravili kot metotreksatom.

Ni dovolj podatkov o izpostavljenosti metotreksatu med nosečnostjo, višji od 30 mg (15 ml) na teden, vendar se pričakujejo višje stopnje spontanah splavov in kongenitalnih malformacij, še zlasti pri odmerkih, ki se pogosto uporabljajo pri onkoloških indikacijah.

V primerih prekinitve zdravljenja z metotreksatom pred zanositvijo so poročali o normalnih nosečnostih.

Pri onkoloških indikacijah se metotreksat ne sme dajati med nosečnostjo, še posebno v prvem trimesečju nosečnosti. V vsakem posameznem primeru je treba koristi zdravljenja pretehtati glede na možno tveganje za plod. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem z metotreksatom zanosi, jo je treba obvestiti o možnih tveganjih za plod.

Dojenje

Metotreksat prehaja v materino mleko in lahko povzroči toksične učinke pri dojenih otrocih, zato je njegova uporaba med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je uporaba metotreksata med dojenjem nujno potrebna, je treba pred začetkom zdravljenja dojenje prekiniti.

Plodnost

Metotreksat vpliva na spermatogenezo in oogenezo ter lahko zmanjša plodnost. Pri ljudeh so za metotreksat poročali, da povzroča oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Za te učinke se zdi, da so po prekinitvi zdravljenja v večini primerov reverzibilni. Pred začetkom zdravljenja naj se vse ženske, ki želijo zanositi, posvetujejo v ambulantni za genetsko svetovanje, moški pa naj se posvetujejo o možnosti shranitve semenske tekočine, saj je metotreksat v večjih odmerkih lahko genotoksičen (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se med zdravljenjem lahko pojavijo motnje osrednjega živčnega sistema, kot so utrujenost, vrtoglavica ali zaspanost, ima metotreksat zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V splošnem velja, da sta pojavnost in stopnja resnosti neželenih učinkov povezana z odmerkom.

Pri zdravljenju z antineoplastičnimi zdravili sta prevladujoča toksična učinka metotreksata, ki omejujeta odmerek, mielosupresija in mukozitis. Stopnja resnosti teh učinkov je odvisna od odmerka, načina in trajanja uporabe metotreksata. Mukozitis se običajno pojavi od 3 do 7 dni po uporabi metotreksata, nekaj dni pozneje pa sledita še levkopenija in trombocitopenija. Pri bolnikih, pri katerih mehanizmi izločanja niso okvarjeni, sta mielosupresija in mukozitis običajno reverzibilna v času od 14 do 28 dni.

Najresnejši neželeni učinki metotreksata vključujejo zaviranje delovanja kostnega mozga, toksičnost za pljuča, hepatotoksičnost, toksičnost za ledvice, nevrotoksičnost, trombembolične dogodke, anafilaktični šok in Stevens-Johnsonov sindrom.

Najpogostejši (zelo pogosti) opaženi neželeni učinki metotreksata vključujejo bolezni prebavil (npr. stomatitis, dispepsijo, bolečine v trebuhu, navzejo, izgubo teka) in nenormalne teste jetrne funkcije (npr. zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALAT), aspartat-aminotransferaze (ASAT), bilirubina in alkalne fosfataze). Drugi pogosti neželeni učinki so levkopenija, anemija, trombocitopenija, glavobol, utrujenost, zaspanost, pljučnica, intersticijski alveolitis/pljučnica, ki je pogosto povezan/(-a) z eozinofilijo, razjede v ustni votlini, driska, eksantem, rdečina in srbenje.

Pojavnost in stopnja resnosti neželenih učinkov sta odvisni od velikosti odmerka in pogostnosti uporabe metotreksata. Ker se resni neželeni učinki pojavljajo tudi pri majhnih odmerkih, mora lečeči zdravnik bolnike natančno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki so večinoma reverzibilni, če so odkriti dovolj zgodaj. Če se takšni neželeni učinki pojavijo, je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje in uvesti ustrezne ukrepe (glejte poglavje 4.9). Zdravljenje z metotreksatom se lahko ponovno uvede le zelo previdno, po skrbnem premisleku o potrebi po zdravljenju in s povečano pazljivostjo glede možne ponovitve toksičnosti.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki v spodnji preglednici so razvrščeni po pogostnosti v skladu z dogovorom MedDRA:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

zelo redki ($<1/10\ 000$)

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	-	okužbe	oportunistične okužbe (včasih smrtne)	herpes zoster	sepsa okužbe, ki jih povzroča citomegalovirus	nokardioza, histoplazma in kriptokokna mikoza, diseminirani herpes simpleks
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	-	-	limfom ¹	-	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	-	levkopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija, agranulocitoza, motnje pri tvorbi krvi (hematopoetske	megaloblastna anemija	depresija kostnega mozga (hudi poteki), aplastična anemija, limfoproliferativna bolezen ² ,	krvavitve

			motnje)		eozinofilija, nevtropenija, limfadenopatija	
Bolezni imunskega sistema	-	-	alergijske reakcije, anafilaktični šok, zvišana telesna temperatura, mrzlica	-	imunosupresija, alergijski vaskulitis (hud simptom toksičnosti), hipogamaglobulin- emija	-
Presnovne in prehranske motnje	-	-	sladkorna bolezen	-	-	-
Psihiatrične motnje	-	-	depresija	nihanja razpoloženja	nespečnost	-
Bolezni živčevja	-	glavobol, utrujenost, zaspanost	konvulzije, vrtoglavica, zmedenost	hemipareza, pareza	možganski edem, akutni aseptični meningitis z meningizmom (paralizo, bruhanjem), letargija, prehodna blaga kognitivna motnja, psihoze, afazija, bolečine, mišična astenija, parestezija/hipestezi- ja, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), draženje, dizartrija, neobičajni občutki v lobanji, tinitus	Encefalopatij a/ levkoencefal- opatija
Očesne bolezni	-	-	-	hude motnje vida	retinopatija, konjunktivitis	-
Srčne bolezni	-	-	-	perikarditis, perikardialni izliv, tamponada srca	-	-
Žilne bolezni	-	-	-	tromboembolične reakcije (vključno z arterijsko in možgansko trombozo, tromboflebitisom , globoko vensko trombozo, vensko trombozo mrežnice, pljučno embolijo), hipotenzija	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	intersticijski alveolitis/pljučnica (lahko je smrten/smrtne)	pljučna fibroza	respiratorna paraliza, bronhialni astmi podobne reakcije, kot so kašelj, dispneja in patološke spremembe pri preiskavah	pljučnica, povzročena z mikroorganizmom Pneumocystis jiroveci, in druge okužbe pljuč, kronična obstruktivna pljučna bolezen,	pljučna alveolarna krvavitev ³

				delovanja pljuč, faringitis	plevralni izliv	
Bolezni prebavil	izguba teka, navzeja, bruhanje, bolečina v trebuhu, vnetje in razjede sluznice ust in žrela, stomatitis, dispepsija	driska	razjede in krvavitve prebavnega trakta	pankreatitis, enteritis, malabsorpcija, melena, gingivitis	toksični megakolon, hematemeza	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalne fosfataze in bilirubina)	-	jetrna steatoza, fibroza in ciroza, znižanje koncentracije serumskega albumina	akutni hepatitis in hepatotoksičnost,	akutna degeneracija jeter, jetrna odpoved, reaktivacija kroničnega hepatitisa,	hepatitis in jetrna odpoved ⁴
Bolezni kože in podkožja	-	eritem, eksantem, pruritus	hude manifestacije toksičnosti: vaskulitis, herpetiformni izbruhi na koži, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), povečanje števila revmatičnih vozličev, boleče erozije psoriatičnega plaka, fotosenzitivnost ne reakcije, povečana pigmentacija izpadanje las, slabše celjenje ran, urtikarija	izrazitejše pigmentne spremembe nohtov, oniholiza, akne, petehije, modrice, multiformni eritem, kožni eritematozni izbruhi, psoriatične lezije se lahko s sočasnimi obsevanjem z UV-žarki poslabšajo, dermatitis, povzročen z obsevanjem, in sončne opekline se lahko spet pojavijo zaradi „reakcije pomnjenja“	akutna zanohtnica, furunkuloza, teleangiektazija, hidradenitis	Eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	-	-	osteoporoza, artralgijska mialgijska	stresni zlom	-	osteonekroza čeljusti (kot posledica limfoproliferativnih bolezni)
Bolezni ledvic in sečil	-	-	nefropatija, vnetje in razjede sečnega mehurja (po možnosti s hematurijo), disurija	ledvična odpoved, oligurija, anurija, azotemija	proteinurija	-
Motnje reprodukcije in dojk	-	-	vnetje in razjede nožnice	oligospermija, menstrualne motnje	neplodnost, izguba libida, impotenca,	-

					izcedek iz nožnice, ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	-	-	-	-	zvišana telesna temperatura	Edem

¹ Je lahko reverzibilen - glejte poglavje 4.4.

² Limfom/limfoproliferativne bolezni: obstajajo poročila o posameznih primerih limfoma in drugih limfoproliferativnih bolezni, ki so se v številnih primerih izboljšali po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom.

³ O tem so poročali pri uporabi metotreksata pri revmatoloških in sorodnih indikacijah.

⁴ Glejte pripombe o biopsiji jeter v poglavju 4.4.

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da so pogostnost, vrsta in stopnja resnosti neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih enake kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

Simptomi po peroralnem prevelikem odmerjanju prizadenejo predvsem hematopoetski in gastrointestinalni sistem.

Simptomi vključujejo levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo, pancitopenijo, nevtropenijo, mielosupresijo, mukozitis, stomatitis, razjede v ustih, navzejo, bruhanje, gastrointestinalne razjede in gastrointestinalne krvavitve.

Poročali so o nekaterih, tudi smrtnih primerih prevelikega odmerjanja zaradi napačnega vnosa peroralnega metotreksata dnevno namesto tedensko. V teh primerih so bili simptomi, o katerih so običajno poročali, hematološke in gastrointestinalne reakcije.

Poročali so o smrtnih primerih zaradi sepse, septičnega šoka, ledvične odpovedi in aplastične anemije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Kalcijev folinat je posebna oblika antidota, ki nevtralizira neželene toksične učinke metotreksata. V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja mora bolnik v eni uri od prejema prevelikega odmerka metotreksata prejeti intravenski ali intramuskularni odmerek kalcijevega folinata, ki je v višini najmanj enak neustreznemu odmerku metotreksata, odmerjanje pa ponavljati, dokler se serumska koncentracija metotreksata ne zniža pod 10^{-7} mol/l.

Pri izrazito prevelikem odmerjanju bosta za preprečitev precipitacije metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih morda potrebni hidratacija in alkalizacija urina. Ugotovljeno je, da niti hemodializa niti peritonealna dializa ne pospešita izločanja metotreksata. Poročali so o učinkovitem očistku metotreksata z akutno, intermitentno visokopretočno hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX03

Mehanizem delovanja

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v razred citotoksičnih zdravilnih učinkovin. Deluje s kompetitivnim zaviranjem encima dihidrofolat-reduktaze in tako zavira sintezo DNK.

Še vedno ni pojasnjeno, ali je učinkovitost metotreksata pri obvladovanju psoriaze, psoriatičnega artritisa in kroničnega poliartritisa posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka in koliko k tem učinkom prispeva povečanje zunajcelične koncentracije adenoзина na mestih vnetja zaradi metotreksata.

Hitro proliferajoča tkiva, kot so maligne celice, kostni mozeg, zarodne celice, kožni epitelij in sluznica, so po navadi bolj občutljiva na ta učinek metotreksata. Proliferacija celic je v malignih tumorjih običajno hitrejša kot v normalnem tkivu, zato metotreksat lahko trajno učinkuje na maligno rastoče tkivo, ne da bi pri tem nereverzibilno poškodoval normalno tkivo.

Proliferacija celic epitelija pri psoriazi je v primerjavi s proliferacijo celic epitelija pri normalni koži izrazito hitrejša. Ta razlika v hitrosti proliferacije celic je izhodišče za uporabo metotreksata pri posebno hudih, generaliziranih in na zdravljenje neodzivnih psoriazah in psoriatičnem artritisu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se metotreksat absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri uporabi manjših odmerkov (od 7,5 mg/m² do 80 mg/m² telesne površine) je povprečna biološka uporabnost približno 70 %, vendar pa so možne inter- in intraindividualne razlike (25–100 %). Najvišje plazemske koncentracije so dosežene po 1–2 urah.

Podatki iz randomiziranih kliničnih študij pri bolnikih z juvenilnim revmatoidnim artritisom (starih od 2,8 do 15,1 leta) so pokazali večjo peroralno biološko uporabnost metotreksata na tešče. Pri teh otrocih je na odmerek preračunana površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij metotreksata v plazmi (AUC) naraščala s starostjo otrok in je bila nižja od takšne površine pri odraslih. Na odmerek preračunana AUC presnovka 7-hidroksimetotreksata ni bila odvisna od starosti.

Porazdelitev

Metotreksat se veže na serumske beljakovine v približno 50 %. Po porazdelitvi se zbira pretežno v jetrih, ledvicah in vranici v obliki poliglutamatov, ki se lahko zadržijo tam več tednov ali mesecev.

Povprečni končni razpolovni čas je 6–7 ur, vendar s precejšnjimi odstopanji (3–17 ur). Pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (plevralni izliv, ascites) se razpolovni čas lahko podaljša za do štirikrat.

Biotransformacija

Približno 10 % uporabljenega odmerka metotreksata se presnovi v jetrih. Glavni presnovek je 7-hidroksimetotreksat.

Izločanje

Metotreksat se izloča v večinoma nespremenjeni obliki z glomerulno filtracijo in aktivno sekrecijo v proksimalnih tubulih prek ledvic.

Približno 5–20 % metotreksata in 1–5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem. Enterohepatični obtok je močno izražen.

Pri okvari ledvic se izločanje znatno podaljša. Motnje izločanja pri bolnikih z okvaro jeter niso znane.

Pri podganah in opicah prehaja metotreksat skozi posteljico.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Študije kronične toksičnosti na miših, podganah in psih so pokazale toksične učinke v obliki gastrointestinalnih lezij, mielosupresije in hepatotoksičnosti.

Mutageni in karcinogeni potencial

Dolgotrajne študije na podganah, miših in hrčkih niso pokazale tumorogenega potenciala metotreksata. Metotreksat povzroča genske in kromosomske mutacije *in vitro* in *in vivo*. Pri ljudeh obstaja sum na mutageni učinek.

Reproduktivna toksičnost

Teratogene učinke so ugotovili pri štirih živalskih vrstah (podganah, miših, kuncih, mačkah). Pri opicah rhesus se ni pojavila nobena malformacija, ki bi jo lahko primerjali z ljudmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogol 400
glicerol
aroma pomaranče
sukraloza
etilparahidroksibenzoat (E214)
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)
citronska kislina monohidrat
trinatrijev citrat
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta steklenica

18 mesecev

Po prvem odprtju

3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Stekleničko shranjujte tesno zaprto (glejte poglavje 6.6).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rumeno-rjava steklenička iz stekla tipa III velikosti 75 ml z za otroke varno zaporko s pečatom proti nedovoljenemu odpiranju (iz polipropilena z razširjenim vložkom iz polietilena), ki vsebuje 60 ml peroralne raztopine.

Eno pakiranje vsebuje eno stekleničko, nastavek za stekleničko iz LDPE in brizgo za odmerjanje iz belega polipropilena velikosti 10 ml (z večjimi razdelki skale na vsak ml in z manjšimi na vsakih 0,25 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Varno ravnanje

Vsakdo, ki rokuje z metotreksatom, si mora pred dajanjem odmerka in po njem umiti roke. Za zmanjšanje tveganja izpostavljenosti morajo starši in skrbniki pri rokovanju z metotreksatom nositi rokavice za enkratno uporabo.

Preprečevati je treba stik s kožo ali sluznico. Če metotreksat pride v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo.

Razlitje je treba takoj pobrisati.

Nosečnice in ženske, ki načrtujejo nosečnost, ter doječe matere z metotreksatom ne smejo rokovati.

Staršem, skrbnikom in bolnikom je treba naročiti, naj metotreksat hranijo nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omarici.

Naključno zaužitje je lahko za otroke smrtno nevarno.

Da bo zdravilo ostalo neokrnjeno in da zmanjšate tveganje nenamernega razlitja, naj bo steklenička tesno zaprta.

Pri rokovanju s citostatiki je potrebna običajna previdnost.

Navodila za uporabo brizge, priložene pakiranju

1. Pred rokovanjem z zdravilom natakните rokavice za enkratno uporabo.
2. Stekleničko pretresite.
3. Odstranite pokrovček stekleničke in nastavek močno potisnite na vrh stekleničke.
4. Konico brizge za odmerjanje potisnite v odprtino nastavka.
5. Stekleničko obrnite navzdol.
6. Bat brizge za odmerjanje POČASI povlecite nazaj, tako da se zdravilo črpa iz stekleničke v brizgo, dokler NAJŠIRŠI del belega bata brizge ni poravnan s črno oznako na brizgi, ki označuje potreben odmerek. NE merite do ozke konice bata. Če so v brizgi zračni mehurčki, postopek ponavljajte, dokler mehurčkov ne bo več.
7. Stekleničko obrnite nazaj s pravilno smerjo navzgor in pazljivo odstranite brizgo z nastavka, pri čemer je ne držite za bat, ampak za telo.
8. Prepričajte se, da je odmerek v brizgi pravilen.
9. Pred dajanjem zdravila poskrbite, da bo bolnik sedel ali stal.
10. Konico brizge nežno namestite v bolnikova usta in jo usmerite na notranjo stran lica.
11. Počasi in nežno potisnite bat navzdol, da bo zdravilo nežno brizgnilo na notranjo stran lica. Bata NE potiskajte navzdol premočno in zdravila NE brizgajte v zadnji del ust ali žrelo, saj lahko to povzroči dušenje. Bat morate nežno potisniti nazaj v njegovo sedišče, dokler se ne zaskoči.
12. Odstranite brizgo iz bolnikovih ust.
13. Prosite bolnika, da pogoltne zdravilo in nato spi je nekaj vode, da v ustih ne bo ostankov zdravila.
14. Pokrovček namestite nazaj na stekleničko, pri čemer nastavek pustite nameščen. Poskrbite, da bo pokrovček tesno zaprt.
15. Takoj po uporabi sperite brizgo s čisto, toplo milnico in jo dobro splaknite. Brizgo morate držati pod vodo in bat vleči in potiskati navznoter toliko časa, dokler v notranjosti brizge, vključno s konico, ni več sledi zdravila. Bat in telo morate nato ločiti in oba temeljito sprati v topli milnici. Nato ju morate temeljito splakniti s HLADNO vodo, odvečno vodo pa otresti, preden ju do suhega obrišete s čisto papirnato brisačo. Bat in telo shranjujte v čistem, suhem vsebniku skupaj z zdravilom in ju pred naslednjo uporabo ponovno sestavite. Pred uporabo brizge za naslednji odmerek morajo biti vsi njeni deli popolnoma suhi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1172/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. marec 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 22. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (<http://www.ema.europa.eu>)

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Jylamvo na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Jylamvo trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Jylamvo predpisovali ali izdajali, prejmejo paket izobraževalnega gradiva, ki vsebuje naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravstvene delavce,
- opozorilno kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- pojasnila glede pomembnosti poročanja o neželenih učinkih zdravila;
- izjavo o odgovornosti zdravnika, ki zdravilo predpiše, glede določanja, kateri bolniki so primerni za uporabo zdravila Jylamvo na domu ali za samostojno uporabo. Vsakič, ko se zdravilo predpiše, mora zdravstveni delavec bolnika in/ali skrbnika poučiti, kako odmeriti predpisani odmerek;
- podrobni opis jakosti raztopine in volumnov odmerkov za ustrezno odmerjanje peroralne raztopine;
- informacije glede zdravljenja z zdravilom Jylamvo, uporabe in odmerjanja
- informacije glede pomembnosti tega, da se na recepte napišejo jasna navodila o odmerjanju enkrat na teden in načrtovani dan jemanja zdravila ter da se pri tem ne uporabljajo okrajšave; poleg tega je treba odmerek vedno predpisati v miligramih z enakovredno navedbo v mililitrih na podlagi bolnikove starosti;
- potrebo po seznanitvi bolnikov in njihovih sorodnikov/skrbnikov z odmerjanjem enkrat na teden;
- farmacevt mora bolniku svetovati glede nenamernega dnevnega namesto tedenskega odmerjanja;
- informacije o možnosti prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom zaradi napak pri uporabi zdravila, vključno z odmerjanjem vsak dan namesto enkrat na teden;
- vzroke napak pri uporabi zdravila, resnost in izide;
- priporočilo o spremljanju bolnikov glede pojava znakov in simptomov prevelikega odmerjanja (ti večinoma prizadenejo hematopoetski in prebavni sistem);
- ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja (vključno z uporabo kalcijevega folinata in prekinitvijo odmerjanja).

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- opomnik, da morajo bolniki, ki uporabljajo metotreksat za indikacijo, pri kateri je režim odmerjanja enkrat na teden, vzeti zdravilo le enkrat na teden in da je treba na opozorilno kartico zapisati dan v tednu, ko je treba vzeti zdravilo;
- informacije o resnih neželenih učinkih, pri katerih je možen smrtni izid, simptomih prevelikega odmerjanja in postopanju v primeru pojava teh simptomov, da bo lahko bolnik pravočasno poiskal zdravniško pomoč;
- priporočilo, da bolniki pokažejo opozorilno kartico vsem novim zdravstvenim delavcem, da jih opozorijo na odmerjanje metotreksata enkrat na teden (npr. pri sprejemu v bolnišnico, spremembi skrbnika itd.).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora uvesti dogovorjene vprašalnike za spremljanje vseh napak pri uporabi zdravila, ki privedejo do prevelikega odmerjanja.	Od dneva obvestila o sklepu Komisije*

* Napotitev EMEA/H/A-31/1463

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jylamvo 2 mg/ml peroralna raztopina
metotreksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 2 mg metotreksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E214 in E219.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

Steklenička 60 ml
Nastavek za stekleničko
Brizga za odmerjanje 10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Jemljite tako, kot vam je predpisal zdravnik, pri čemer uporabite priloženo brizgo za odmerjanje.
Pred uporabo pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pri zdravljenju artritisa in psoriaze vzemite odmerek samo enkrat na teden, in sicer v:.....
(napišite v celoti zapisan dan v tednu, ko je treba vzeti zdravilo).

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Zavržite 3 mesece po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1172/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jylamvo 2 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENIČKI****1. IME ZDRAVILA**

Jylamvo 2 mg/ml peroralna raztopina
metotreksat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 2 mg metotreksata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E214 in E219.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

60 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Jemljite tako, kot vam je predpisal zdravnik, pri čemer uporabite priloženo brizgo za odmerjanje.
Pred uporabo pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Pri zdravljenju artritisa in psoriaze vzemite odmerek samo enkrat na teden.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Zavržite 3 mesece po prvem odprtju.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Oresund Pharma ApS

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1172/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

BESEDILO OPOZORILNE KARTICE ZA BOLNIKA

TA OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA JE NAMENJENA SAMO BOLNIKOM, KI UPORABLJAJO ZDRAVILO, KI VSEBUJE METOTREKSAT, ZA ZDRAVLJENJE ARTRITISA IN PSORIAZE.

ČE UPORABLJATE METOTREKSAT ZA ENO OD ZGORAJ NAVEDENIH INDIKACIJ, GA MORATE JEMATI SAMO ENKRAT NA TEDEN.

Tukaj v celoti zapišite dan v tednu, ko je treba vzeti zdravilo: _____

Ne vzemite večjega odmerka od predpisanega.

Preveliko odmerjanje lahko povzroči resne neželene učinke in lahko vodi do smrti. Simptomi prevelikega odmerjanja so npr. vnetje žrela, zvišana telesna temperatura, razjede v ustih, driska, bruhanje, kožni izpuščaji, krvavitev ali neobičajna oslabelost. Če mislite, da ste vzeli večji odmerek zdravila od predpisanega, se takoj posvetujte z zdravnikom.

To kartico vedno pokažite zdravstvenim delavcem, ki niso seznanjeni z vašim zdravljenjem z metotreksatom, da jih opozorite na uporabo zdravila enkrat na teden (npr. ob sprejemu v bolnišnico ali zamenjavi skrbnika).

Za več informacij preberite navodilo za uporabo, ki je priloženo pakiranju zdravila.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

Jylamvo 2 mg/ml peroralna raztopina metotreksat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jylamvo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jylamvo
3. Kako jemati zdravilo Jylamvo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jylamvo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jylamvo in za kaj ga uporabljamo

Jylamvo je zdravilo, ki:

- zavira rast določenih celic v telesu, ki se hitro množijo (je zdravilo proti raku);
- zmanjšuje število neželenih reakcij, ki jih povzročijo lastni obrambni mehanizmi telesa (je imunosupresiv);
- učinkuje protivnetno.

Zdravilo Jylamvo se uporablja pri bolnikih:

- z naslednjimi revmatskimi in kožnimi boleznimi:
 - aktivnim revmatoidnim artritisom (RA) pri odraslih;
 - poliartrikularnimi oblikami (pri katerih je prizadetih pet ali več sklepov) aktivnega, hudega juvenilnega idiopatičnega artritisa (JIA) pri mladostnikih in otrocih, starih tri leta in več, ki se nezadostno odzivajo na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID);
 - hudo in na zdravljenje odporno luskavico, ki povzroča invalidnost in se ne odziva ustrezno na druge oblike zdravljenja, kot so fototerapija, psoraleni in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA) in retinoidi, ter hudim psoriatičnim artritisom pri odraslih, ki prizadene tudi sklepe (psoriatičnim artritisom);
- akutno limfoblastno levkemijo (ALL) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih tri leta in več.

Če se znaki vaše bolezni poslabšajo ali ne izboljšajo, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jylamvo

Ne jemljite zdravila Jylamvo, če:

- ste alergični na metotreksat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate hudo okvaro ledvic (ali zdravnik oceni vašo okvaro kot hudo);
- imate okvaro jeter;
- imate krvne bolezni, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali izrazita anemija;
- prekomerno uživate alkohol;

- imate oslabljen imunski sistem;
- imate hudo okužbo, kot je tuberkuloza ali okužba z virusom HIV;
- imate rane v želodcu ali črevesju;
- imate vnetje sluznic ust ali ustne razjede;
- če dojite ali – dodatno pri neonkoloških indikacijah (ko se zdravilo ne uporablja za zdravljenje raka) – če ste noseči (glejte poglavje „Nosečnost, dojenje in plodnost“);
- ste bili pred kratkim cepljeni ali če boste cepljeni z živim cepivom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pomembno opozorilo glede odmerjanja zdravila Jylamvo (metotreksat):

Ta peroralna raztopina vsebuje 2 mg metotreksata v 1 ml raztopine, merilne enote na brizgi za odmerjanje pa so mililitri in ne miligrami.

Zdravilo Jylamvo **jemljite samo enkrat na teden** pri zdravljenju revmatskih ali kožnih bolezni (RA, JIA in luskavica ali psoriatični artritis).

Če vzamete preveč zdravila Jylamvo (metotreksat), je lahko to smrtno nevarno.

Prosimo, da skrbno preberete poglavje 3 tega navodila za uporabo.

Če imate kakršna koli vprašanja, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom jemanja zdravila Jylamvo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate sladkorno bolezen, zdravljeno z insulinom;
- imate neaktivno, dolgotrajno okužbo (npr. tuberkulozo, hepatitis B ali C, pasovca [herpes zoster], saj lahko ponovno izbruhne);
- imate ali ste imeli kakršno koli jetrno ali ledvično obolenje;
- imate težave z delovanjem pljuč;
- imate znatno prekomerno telesno maso;
- se vam nenormalno kopiči tekočina v trebuhu (trebušna vodenica) ali okrog pljuč (plevralni izliv);
- ste izsušeni (dehidrirani) ali imate težave, ki vodijo v dehidracijo (npr. bruhanje, driska, zaprtje ali vnetje sluznic ust).

Če ste imeli po obsevalni terapiji težave s kožo (dermatitis, povzročen z obsevanjem) ali sončne opekline, se lahko med zdravljenjem z metotreksatom te znova pojavijo (zaradi spominske reakcije).

Pri bolnikih, ki prejema majhne odmerke metotreksata, se lahko pojavijo otekle bezgavke (limfom); če pride do tega, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri uporabi metotreksata pri bolnikih z osnovno revmatološko boleznijo so poročali o akutni krvavitvi iz pljuč. Če pljuvate ali izkašljujete kri, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Možen neželeni učinek zdravila Jylamvo je driska; če se pojavi, je treba zdravljenje prekiniti. Če imate drisko, se posvetujte z zdravnikom.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli metotreksat, so poročali o določenih okvarah možganov (encefalopatiji/levkoencefalopatiji). Če se metotreksat uporablja za zdravljenje drugih bolezni, takšnih neželenih učinkov ni mogoče izključiti.

Če vi, vaš partner ali skrbnik opazite nov pojav ali poslabšanje nevroloških simptomov, vključno s splošno mišično šibkostjo, motnjami vida, spremembami glede mišljenja, spomina in orientacije, ki vodijo v zmedenost in spremembo osebnosti, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so to lahko simptomi zelo redke, resne možganske okužbe, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Metotreksat lahko poveča občutljivost vaše kože na sončno svetlobo. Izogibajte se močnemu soncu in ne uporabljajte solarijev ali solarnih svetilk brez posvetovanja z zdravnikom. Za zaščito kože pred močnim soncem nosite ustrezna oblačila oziroma uporabite sredstvo za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem.

Kožne spremembe, ki jih povzroča luskavica, se lahko med zdravljenjem z metotreksatom poslabšajo, če ste izpostavljeni ultravijolični svetlobi.

Metotreksat prizadene tvorbo semenske tekočine in jajčec. Metotreksat lahko povzroči splav in hude prirojene okvare pri otroku. Če ste ženska, morate med prejetjem metotreksata in vsaj šest mesecev po koncu zdravljenja z njim poskrbeti, da ne boste spočeli otroka. Če ste moški, morate med prejetjem metotreksata in vsaj tri mesece po koncu zdravljenja poskrbeti, da ne boste spočeli otroka. Glejte tudi poglavje „Nosečnost, dojenje in plodnost“.

Priporočeni kontrolni pregledi in previdnostni ukrepi

Tudi, če metotreksat uporabljamo v majhnih odmerkih, se lahko pojavijo resni neželeni učinki. Da bi jih lahko pravočasno odkrili, mora zdravnik opravljati kontrolne preglede in laboratorijske preiskave.

Pred začetkom zdravljenja:

Preden boste začeli zdravljenje, bodo pregledali vašo kri, da bi preverili, ali imate dovolj krvnih celic. Prav tako bodo opravili preiskavo krvi, s katero bodo preverili delovanje vaših jeter in ugotovili, ali imate hepatitis. Preverili bodo tudi ravni albumina (beljakovine v krvi) v serumu, stanje hepatitisa (okužbe jeter) in delovanje ledvic. Zdravnik se bo morda odločil tudi, da bo opravil druge preiskave jeter, med katerimi so lahko slikanja vaših jeter in preiskave, pri katerih odvzamejo majhen vzorec tkiva jeter, da bi ga natančneje pregledali. Zdravnik bo morda preveril tudi, ali imate tuberkulozo, opravijo pa lahko tudi rentgensko slikanje vašega prsnega koša ali preiskavo delovanja pljuč.

Med zdravljenjem:

Zdravnik bo morda opravil naslednje preiskave:

- pregled ustne votline in žrela, da bi odkril spremembe na sluznici, kot so vnetje ali razjede;
- krvne preiskave/preverjanje krvne slike s številom krvnih celic in merjenjem ravni metotreksata v serumu;
- krvno preiskavo za spremljanje delovanja jeter;
- slikovne preiskave za spremljanje stanja jeter;
- odvzem majhnega vzorca tkiva jeter za podrobnejši pregled;
- krvno preiskavo za spremljanje delovanja ledvic;
- spremljanje dihal in po potrebi preiskavo delovanja pljuč.

Zelo pomembno je, da se teh načrtovanih preiskav udeležite.

Če bodo rezultati katere koli od teh preiskav odstopali, bo zdravnik ustrezno prilagodil vaše zdravljenje.

Otroci, mladostniki in starejši ljudje

Otroci, mladostniki in starejši ljudje, zdravljeni z metotreksatom, morajo biti pod temeljitim zdravstvenim nadzorom, da se morebitni neželeni učinki čim hitreje prepoznajo.

Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od treh let, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Jylamvo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta in zdravili rastlinskega izvora.

Če vam je med zdravljenjem predpisano drugo zdravilo, ne pozabite obvestiti zdravnika o zdravljenju z zdravilom Jylamvo.

Zlasti je pomembno, da zdravnika obvestite, če uporabljate:

- druga zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali luskavice, kot so leflunomid, azatioprin (uporablja se tudi za preprečevanje zavrnitve po presaditvi organa), sulfasalazin (uporablja se tudi za zdravljenje ulceroznega kolitisa),
- ciklosporin (za zaviranje delovanja imunskega sistema)
- nesteroidna protivnetna zdravila ali salicilate (protibolečinska in/ali protivnetna zdravila, kot so acetilsalicilna kislina, diklofenak in ibuprofen ali pirazol),
- živa cepiva,
- diuretike, ki zmanjšujejo zastajanje tekočine,
- zdravila za zniževanje ravni glukoze v krvi, kot je metformin,
- retinoide (za zdravljenje luskavice in drugih bolezni kože),
- zdravila proti epilepsiji (za preprečevanje epileptičnih napadov),
- barbiturate (uspavala),
- pomirjevala,
- peroralne kontraceptive,
- probenecid (za putiko),
- antibiotike,
- pirimetamin (za preprečevanje in zdravljenje malarije),
- vitaminske pripravke, ki vsebujejo folno kislino,
- zaviralce protonске črpalke (za zdravljenje zgage, želodčnih razjed ali drugih težav z želodcem),
- teofilin (za težave z dihanjem),
- merkaptopurin (za zdravljenje določenih vrst levkemije),
- zdravila proti raku (kot sta doksorubicin in prokarbazin v času zdravljenja z visokim odmerkom metotreksata),
- metamizol (sinonima novaminsulfon in dipiron) (zdravila proti hudim bolečinam in/ali vročini).

Zdravilo Jylamvo skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

To zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje. Ko vzamete odmerek, popijte nekaj vode in jo pogoltnite, da boste zagotovo vzeli ves odmerek in da v vaših ustih ne bo ostankov metotreksata. Med zdravljenjem z zdravilom Jylamvo ne smete uživati alkohola in se morate izogibati prekomernemu pitju kave, pijač s kofeinom in črnega čaja. Med zdravljenjem z zdravilom Jylamvo poskrbite, da boste zaužili dovolj tekočine, saj lahko dehidracija (zmanjšanje deleža vode v telesu) poveča toksičnost metotreksata.

Nosečnost

Zdravila Jylamvo ne uporabljajte, če ste noseči, razen če vam ga je zdravnik predpisal kot onkološko zdravljenje. Metotreksat lahko povzroči prirojene okvare, škoduje nerojenim otrokom ali povzroči splav. Povezan je z okvarami lobanje, obraza, srca in krvnih žil, možganov in okončin. Zato je zelo pomembno, da ga nosečnice ali ženske, ki načrtujejo nosečnost, ne jemljejo, razen če se uporablja kot onkološko zdravljenje.

Pri neonkoloških indikacijah je treba pri ženskah v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z ustreznimi metodami, kot je test nosečnosti, izključiti nosečnost.

Zdravila Jylamvo ne uporabljajte, če načrtujete nosečnost. Med zdravljenjem z metotreksatom in še vsaj šest mesecev po koncu zdravljenja ne smete zanositi. Zato morate v tem celotnem obdobju poskrbeti za zanesljivo kontracepcijo (glejte tudi poglavje „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Če ste med zdravljenjem zanosili ali menite, da bi lahko bili noseči, se takoj posvetujte z zdravnikom. Če med zdravljenjem zanosite, vam zdravnik mora svetovati glede tveganja za škodljive učinke na otroka zaradi zdravljenja.

Če želite zanositi, se morate pred načrtovanim začetkom zdravljenja pogovoriti z zdravnikom, ki vas bo morda napotil k specialistu.

Dojenje

Med zdravljenjem ne dojite, ker metotreksat prehaja v materino mleko. Če zdravnik meni, da je nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom nujno potrebno, morate dojenje prekiniti.

Plodnost pri moških

Razpoložljivi dokazi ne kažejo na povečano tveganje za prirojene okvare ali splav, če oče jemlje manj kot 30 mg (15 ml) metotreksata na teden. Vendar pa tveganja ni mogoče povsem izključiti in podatkov v zvezi z višjimi odmerki ni. Metotreksat je lahko genotoksičen. To pomeni, da lahko povzroči genske mutacije. Metotreksat lahko vpliva na tvorbo semenske tekočine, kar je povezano z možnostjo za prirojene okvare.

Med zdravljenjem z metotreksatom in še vsaj tri mesece po koncu zdravljenja se morate izogibati spočetju otroka ali darovanju semenske tekočine. Ker lahko zdravljenje z večjimi odmerki metotreksata, ki se pogosto uporabljajo pri zdravljenju raka, povzroči neplodnost in genske mutacije, je za bolnike, ki se zdravijo z odmerki metotreksata, večjimi od 30 mg (15 ml) na teden, priporočljivo, da se pred začetkom zdravljenja pozanimajo o možnostih shranitve semenske tekočine (glejte tudi poglavje „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev



Opozorilo: to zdravilo lahko vpliva na vašo reakcijsko sposobnost in sposobnost vožnje.

Med zdravljenjem z zdravilom Jylamvo se lahko pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na osrednje živčevje, npr. utrujenost in omotica. V nekaterih primerih je lahko sposobnost upravljanja vozil ali strojev zmanjšana. Če čutite utrujenost ali omotico, ne upravljajte vozil in/ali strojev.

Zdravilo Jylamvo vsebuje etilparahidroksibenzoat in natrijev metilparahidroksibenzoat

Etilparahidroksibenzoat (E214) in natrijev metilparahidroksibenzoat (E219) lahko povzročita alergijske reakcije (ki so lahko zakasnjene).

3. Kako jemati zdravilo Jylamvo

Zdravilo Jylamvo lahko predpišejo le zdravniki, ki poznajo njegove lastnosti in delovanje.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nepravilno jemanje zdravila Jylamvo lahko povzroči hude neželene učinke in celo smrt.

Trajanje zdravljenja določi lečeči zdravnik. Zdravljenje revmatoidnega artritisa, hudega juvenilnega idiopatičnega artritisa, hude luskavice in hudega psoriatičnega artritisa z zdravilom Jylamvo je dolgotrajno.

Priporočeni odmerki

Vaš zdravnik se bo odločil, kakšen odmerek zdravila Jylamvo morate prejemati glede na stanje, zaradi katerega se zdravite, stopnjo njegove resnosti in vašega splošnega zdravstvenega stanja. Natančno upoštevajte odmerek in zdravnikova navodila o tem, kdaj zdravilo jemati.

Odmerek pri revmatskih in kožnih boleznih (revmatoidni artritis, JIA in luskavica ali psoriatični artritis)

Zdravilo Jylamvo jemljite **samo enkrat tedensko**. Skupaj z zdravnikom določite najprimernejši dan v

tednu za jemanje zdravila.

Odmerek pri revmatoidnem artritisu pri odraslih:

Običajni začetni odmerek je 7,5 mg (3,75 ml) enkrat tedensko.

Odmerek za psoriazno in psoriatični artritis:

Običajni začetni odmerek je 7,5 mg (3,75 ml) enkrat tedensko.

Če predpisani odmerek ni učinkovit, bolnik pa ga dobro prenaša, ga lahko zdravnik poveča.

Zdravnik bo odmerek prilagodil tako, da vam bo ustrezal glede na vaš odziv na zdravljenje in neželene učinke.

Odmerek pri akutni limfoblastni levkemiji (ALL)

Zdravnik vam bo glede na vaše stanje povedal, kakšen odmerek morate vzeti in kdaj. Natančno upoštevajte odmerek.

Uporaba pri otrocih, mladostnikih

Zdravnik bo izračunal ustrezen odmerek na podlagi otrokove telesne površine (m^2), odmerek pa bo izražen v mg/m^2 .

Starejši bolniki

Zaradi zmanjšane delovanja jeter in ledvic ter manjših rezerv folata pri starejših bolnikih je zanje treba izbrati manjši odmerek.

Kako jemati zdravilo

Škatla zdravila Jylamvo vsebuje stekleničko z zdravilom, nastavek za stekleničko in belo brizgo za odmerjanje. Za jemanje zdravila vedno uporabljajte priloženo brizgo.

Če ste starš ali skrbnik, ki daje zdravilo, si pred dajanjem odmerka in po njem umijte roke. Razlitje takoj pobrišite. Pri rokovanju z zdravilom Jylamvo za lastno zaščito nosite rokavice za enkratno uporabo.

Nosečnice in ženske, ki načrtujejo nosečnost, ter doječe matere z metotreksatom ne smejo rokovati.

Če zdravilo Jylamvo pride v stik s kožo, očmi ali nosom, morate prizadeto območje sprati z vodo in milom.

Zdravilo Jylamvo je namenjeno peroralni uporabi in je pripravljeno za uporabo.

Ne spreglejte, da ta peroralna raztopina vsebuje 2 mg metotreksata v 1 ml raztopine, merilne enote na brizgi za odmerjanje pa so mililitri in ne miligrami.

Metotreksat lahko jemljete s hrano ali brez nje. Ko vzamete odmerek, popijte nekaj vode in jo pogoltnite, da boste zagotovo vzeli ves odmerek in da v vaših ustih ne bo ostankov metotreksata.

Pri uporabi zdravila upoštevajte spodnja navodila:

1. Pred rokovanjem z zdravilom natakните rokavice za enkratno uporabo.
2. Stekleničko pretresite.
3. Odstranite pokrovček stekleničke in nastavek močno potisnite na vrh stekleničke.
4. Konico brizge za odmerjanje potisnite v odprtino nastavka.
5. Stekleničko obrnite navzdol.
6. Bat brizge za odmerjanje POČASI povlecite nazaj, tako da se zdravilo črpa iz stekleničke v brizgo, dokler NAJŠIRŠI del belega bata brizge ni poravnal s črno oznako na brizgi, ki označuje potreben odmerek. NE merite do ozke konice bata. Če so v brizgi zračni mehurčki, postopek ponavljajte, dokler mehurčkov ne bo več.
7. Stekleničko obrnite nazaj s pravilno smerjo navzgor in pazljivo odstranite brizgo z nastavka, pri

- čemer je ne držite za bat, ampak za telo.
8. Prepričajte se, da je odmerek v brizgi pravilen.
 9. Pred dajanjem zdravila poskrbite, da bo bolnik sedel ali stal.
 10. Konico brizge nežno namestite v bolnikova usta in jo usmerite na notranjo stran lica.
 11. Počasi in nežno potisnite bat navzdol, da bo zdravilo nežno brizgnilo na notranjo stran lica. Bata NE potiskajte navzdol premočno in zdravila NE brizgajte v zadnji del ust ali žrelo, saj lahko to povzroči dušenje. Bat morate nežno potisniti nazaj v njegovo sedišče, dokler se ne zaskoči.
 12. Odstranite brizgo iz bolnikovih ust.
 13. Prosite bolnika, da pogoltne zdravilo in nato spije nekaj vode, da v ustih ne bo ostankov zdravila.
 14. Pokrovček namestite nazaj na stekleničko, pri čemer nastavek pustite nameščen. Poskrbite, da bo pokrovček tesno zaprt.
 15. Takoj po uporabi sperite brizgo s čisto, toplo milnico in jo dobro splaknite. Brizgo morate držati pod vodo in bat vleči in potiskati navznoter toliko časa, dokler v notranjosti brizge, vključno s konico, ni več sledi zdravila. Bat in telo morate nato ločiti in oba temeljito sprati v topli milnici. Nato ju morate temeljito splakniti s HLADNO vodo, odvečno vodo pa otresti, preden ju do suhega obrišete s čisto papirnato brisačo. Bat in telo shranjujte v čistem, suhem vsebniku skupaj z zdravilom in ju pred naslednjo uporabo ponovno sestavite. Pred uporabo brizge za naslednji odmerek morajo biti vsi njeni deli popolnoma suhi.

Za vsak odmerek preberite zgornja navodila, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jylamvo, kot bi smeli

Upoštevajte zdravnikova navodila za odmerjanje. Odmerka nikoli ne spreminjajte sami.

Če sumite, da ste vzeli (ali je vzel kdo drug) prevelik odmerek zdravila Jylamvo, o tem takoj obvestite zdravnika ali pokličite urgentni oddelek najbližje bolnišnice. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno kakršno koli zdravljenje.

Odmerek metotreksata lahko povzroči hude reakcije. Simptomi prevelikega odmerjanja so lahko krvavitev, nenavaden občutek šibkosti, razjede v ustih, siljenje na bruhanje, bruhanje, črno ali krvavo blato, izkašljevanje krvi ali bruhanje kavni usedlini podobne krvi in manjša količina urina. Glejte tudi poglavje 4, „Možni neželeni učinki“.

Ob odhodu k zdravniku ali v bolnišnico vzemite s seboj škatlo z zdravilom.

Antidot pri prekomernem odmerjanju je kalcijev folinat.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jylamvo

Nikoli ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, ampak nadaljujte jemanje predpisanega odmerka. Posvetujte se z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Jylamvo

Zdravljenja z zdravilom Jylamvo ne smete prekiniti brez predhodnega posveta z zdravnikom. Če sumite, da so se pojavili hudi neželeni učinki, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če se pojavi nenadno sopenje, težave z dihanjem, zatekanje očesnih vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje (zlasti, če prizadene celo telo).

Takoj obvestite svojega zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- težave z dihanjem (te vključujejo splošno slabo počutje, suh, dražeč kašelj, zadihanost, oteženo

- dihanje, bolečine v prsih ali zvišano telesno temperaturo),
 - pljuvanje ali izkašljevanje krvi*,
 - hudo luščenje kože ali pojav kožnih mehurjev,
 - neobičajne krvavitve (vključno z bruhanjem krvi), pojav podplutb ali krvavitev iz nosu,
 - navzeja, bruhanje, neprijeten občutek v trebuhu ali huda driska,
 - razjede v ustih,
 - črno ali katranasto blato,
 - kri v urinu ali blatu,
 - drobne rdeče lise na koži,
 - zvišana telesna temperatura, boleče grlo, gripi podobni simptomi,
 - porumenelost kože (zlatenica) ali temen urin,
 - boleče ali oteženo uriniranje,
 - žeja in/ali pogosto uriniranje,
 - epileptični krči (konvulzije),
 - izguba zavesti,
 - zamegljen ali poslabšan vid,
 - huda utrujenost
- *o tem so poročali pri uporabi metotreksata pri bolnikih z osnovno revmatološko boleznijo.

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izguba teka, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, bolečine v trebuhu, prebavne motnje, vnetje in razjede v ustih in žrelu,
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe,
- zmanjšana tvorba krvnih celic z zmanjšanjem števila belih in/ali rdečih krvnih celic in/ali krvnih ploščic (levkopenija, anemija, trombocitopenija),
- glavobol, utrujenost, vrtoglavica,
- vnetje pljuč (pljučnica) s suhim kašljem, zadihanostjo in zvišano telesno temperaturo,
- driska,
- kožni izpuščaj, pordelost kože in srbenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- limfom (oteklina na vratu, v dimljah ali pod pazduhama, ki ji je pridružena bolečina v hrbtu, izguba telesne mase ali nočno potenje),
- hude alergijske reakcije,
- sladkorna bolezen,
- depresija,
- omotica, zmedenost, krči,
- okvara pljuč,
- razjede in krvavitve v prebavilih,
- bolezen jeter, znižane vrednosti beljakovin v krvi,
- koprivnica, reakcije, podobne sončnim opeklinam, ki nastanejo zaradi povečane občutljivosti kože na sončno svetlobo, porjavlost kože, izpadanje las, povečanje števila revmatičnih vozličev, pasovec, boleča luskavica, počasno celjenje ran,
- bolečine v sklepih ali mišicah, osteoporoza (zmanjševanje kostne mase),
- bolezen ledvic, vnetje ali razjede sečnega mehurja (lahko se pojavi kri v urinu), boleče uriniranje,
- vnetje in draženje v nožnici.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- krvna motnja, za katero je značilen pojav zelo velikih rdečih krvničk (megaloblastna anemija),

- nihanja razpoloženja,
- šibkost pri premikanju, omejena tudi samo na levo ali desno stran telesa,
- hude motnje vida,
- vnetje osrčnika, nabiranje tekočine v osrčniku,
- nizek krvni tlak, krvni strdki,
- vnetje žrela, prekinitev dihanja, astma,
- vnetje trebušne slinavke, vnetje prebavil, krvavo blato, vnetje dlesni, prebavne motnje,
- akutni hepatitis (vnetje jeter),
- spremenjena barva nohtov, akne, rdeče ali vijolične lise na koži zaradi krvavitev iz žil,
- poslabšanje luskavice med zdravljenjem z obsevanjem z UV-žarki,
- sončnim opeklinam podobne kožne lezije ali dermatitis po radioterapiji,
- zlomi kosti,
- odpoved ledvic, zmanjšana ali pomanjkljiva tvorba urina, nenormalna vrednost elektrolitov v krvi,
- zmanjšana tvorba semenske tekočine, motnje v menstrualnem ciklusu.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- sistemske virusne, glivične ali bakterijske okužbe,
- resne motnje v delovanju kostnega mozga (anemija), otečene žleze,
- limfoproliferativne bolezni (prevelika rast belih krvničk),
- nespečnost,
- bolečina, mišična šibkost, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), vnetje možganskih ovojnic, ki povzroči ohromelost ali bruhanje, občutek odrevenelosti ali mravljinčenje/imeti manjšo občutljivost na stimulacijo kot je normalno,
- prizadeto gibanje mišic za govor, težave z govorom, slabše govorno izražanje, občutek zaspanosti ali utrujenosti, občutek zmedenosti, nenavadni občutki v glavi, otekanje možganov, zvonjenje v ušesih,
- pordele oči, poškodbe očesne mrežnice,
- kopičenje tekočine v pljučih, okužbe pljuč,
- bruhanje krvi, hudi zapleti v prebavilih,
- odpoved jeter,
- vnetje nohtov, odstopanje nohtov od nohtne posteljice, bule, razširitev malih krvnih žil, poškodbe krvnih žil v koži, alergijsko vnetje krvnih žil,
- beljakovine v urinu,
- izguba libida, težave z erekcijo, nožnični izcedek, neplodnost, povečanje prsi pri moških (ginekomastija),
- zvišana telesna temperatura.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- patološke spremembe bele substance možganov (levkoencefalopatija),
- krvavitve,
- krvavitve iz pljuč*,
- rdečina in luščenje kože,
- odmiranje čeljustne kosti (ki nastanejo zaradi prevelike rasti belih krvničk),
- otekanje

*o tem so poročali pri uporabi metotreksata pri bolnikih z osnovno revmatološko boleznijo.

Metotreksat lahko povzroči zmanjšanje števila belih krvnih celic in posledično slabši imunski odziv. Če opazite kakršne koli simptome okužbe, kot je zvišana telesna temperatura ali izrazito poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja ali zvišana telesna temperatura s simptomi lokalne okužbe, npr. boleče grlo/vneto žrelo ali vneto usta ali težave z uriniranjem, nemudoma obiščite zdravnika. Opravi bo krvne preiskave, da bi preveril morebitno znižanje števila belih krvnih celic (agranulocitozo). Pomembno je, da zdravniku poveste za vsa zdravila, ki jih jemljete.

Metotreksat lahko povzroči hude (včasih tudi življenjsko ogrožajoče) neželene učinke. Zato bo zdravnik

opravi preiskave, s katerimi bo preveril morebitne spremembe v krvi (npr. nizko število belih krvnih celic, nizko število krvnih ploščic, prisotnost limfomov) ter spremembe v delovanju ledvic in jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jylamvo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omarici. Naključno zaužitje je lahko za otroke smrtno nevarno.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Da se zdravilo ne bo razlilo in da zmanjšate tveganje nenamernega razlitja, naj bo steklenička tesno zaprta.

Po prvem odprtju zavržite vsa neuporabljena zdravila po 3 mesecih.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila – preverite pri farmacevtu.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jylamvo

Učinkovina je metotreksat. 1 ml raztopine vsebuje 2 mg metotreksata.

Druge sestavine zdravila so: makrogol 400, glicerol, aroma pomaranče, sukraloza, etilparahidroksibenzoat (E214), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), citronska kislina, trinatrijev citrat, prečiščena voda. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Jylamvo vsebuje etilparahidroksibenzoat in natrijev metilparahidroksibenzoat“.

Izgled zdravila Jylamvo in vsebina pakiranja

Zdravilo Jylamvo je bistra rumena raztopina. Shranjeno je v rjavi steklenički, ki vsebuje 60 ml raztopine in ima za otroke varno zaporko. Eno pakiranje vsebuje eno stekleničko, nastavke za stekleničko in belo brizgo za odmerjanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danska

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.