

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jylamvo 2 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metylu hydroksybenzoesu sodowego i 0,2 mg etylu hydroksybenzoesu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny roztwór barwy żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jylamvo jest przeznaczony do stosowania z następujących wskazań:

W chorobach reumatologicznych i dermatologicznych

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.
- Postać wielostawowa ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. juvenile idiopathic arthritis, JIA) u młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat w przypadku, gdy odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne- (NLPZ) była niezadowalająca.
- Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do inwalidztwa łuszczyca nieodpowiadająca w wystarczający sposób na inne rodzaje terapii, takie jak fototerapia, leczenie psoralenem w skojarzeniu z napromienianiem światłem ultrafioletowym z zakresu UVA (PUVA) i retinoidami, oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.

W onkologii

- Leczenie podtrzymujące ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu produktów leczniczych o różnych właściwościach i znających ich sposób działania.

Dawkowanie

Choroby reumatologiczne i dermatologiczne

<p>Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Jylamvo (metotreksatu) W leczeniu chorób reumatologicznych lub dermatologicznych produkt leczniczy Jylamvo</p>
--

(metotreksat) wolno przyjmować **tylko raz w tygodniu**. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Jylamvo (metotreksatu) mogą spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze zgonem włącznie. Należy bardzo uważnie zapoznać się z treścią tego punktu charakterystyki produktu leczniczego.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania.

Dawkę i czas trwania leczenia ustala się indywidualnie na podstawie obrazu klinicznego choroby u pacjenta oraz tolerancji metotreksatu. Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, ciężkiej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz ciężkiej łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Nie należy przekraczać dawki tygodniowej wynoszącej 25 mg (12,5 ml). Dawki przekraczające 20 mg (10 ml) tygodniowo mogą wiązać się ze znaczącym zwiększeniem toksyczności, a zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Dodatkowo wskazana jest jednoczesna suplementacja kwasem foliowym w dawce wynoszącej 5 mg dwa razy w tygodniu (z wyjątkiem dnia podawania produktu).

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg (3,75 ml) metotreksatu raz w tygodniu.

Dawkę tę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg (1,25 ml) tygodniowo w zależności od aktywności choroby i tolerancji leczenia przez poszczególnych pacjentów.

Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po około 4-8 tygodniach.

Po uzyskaniu pożądaných wyników leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najniższej skutecznej dawki podtrzymującej.

Po zaprzestaniu leczenia może nastąpić nawrót objawów.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów zawsze należy kierować do oddziału reumatologii specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² pola powierzchni ciała tygodniowo. W przypadkach opornych na leczenie tygodniową dawkę można zwiększyć do 20 mg (10 ml)/m² pola powierzchni ciała raz w tygodniu. Jednak w przypadku zwiększenia dawki wskazane są częstsze kontrole.

Dawkowanie u dorosłych z ciężką postacią łuszczycy i u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów

Tydzień przed rozpoczęciem leczenia zaleca się podanie dawki próbnej wynoszącej

2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) w celu wykrycia występujących wcześniej działań niepożądanych.

Jeżeli tydzień później wyniki właściwych badań laboratoryjnych są prawidłowe można rozpocząć leczenie. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg (3,75 ml) metotreksatu raz w tygodniu. Dawkę tę należy stopniowo zwiększać, ale generalnie, nie należy przekraczać dawki tygodniowej metotreksatu wynoszącej 25 mg. Zwykle dawka mieści się w zakresie 10-25 mg (5 ml-12,5 ml) produktu leczniczego przyjmowanego raz w tygodniu. Dawki przekraczające 20 mg (10 ml) tygodniowo mogą wiązać się ze znacznym wzrostem toksyczności, a zwłaszcza mielotoksyczności.

Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się na ogół po około 4-8 tygodniach. Po uzyskaniu pożądaných wyników leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najniższej skutecznej dawki podtrzymującej.

W wyznaczonym dniu dawkę tygodniową można także przyjąć jednorazowo w całości lub w 2 do 3

dawkach podzielonych. W każdym przypadku produkt leczniczy przyjmuje się tylko raz w tygodniu.

Onkologia

Dawkowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej

Metotreksat w małej dawce stosowany jest w leczeniu podtrzymującym ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w wieku powyżej 3 lat, młodzieży i dorosłych w ramach złożonych protokołów leczenia w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi. Leczenie powinno odbywać się zgodnie z bieżącymi protokołami leczenia.

Powszechnie przyjęta pojedyncza dawka mieści się w przedziale 20-40 mg (10-20 ml)/m² pola powierzchni ciała.

Jeśli metotreksat jest podawany w skojarzeniu ze schematami chemioterapii, dawka powinna uwzględniać możliwość nakładania się działań toksycznych innych składników produktów leczniczych.

Większe dawki powinny być podawane pozajelitowo.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania metotreksatu u dzieci i młodzieży. Leczenie należy prowadzić zgodnie z aktualnie opublikowanymi protokołami leczenia dla dzieci (patrz punkt 4.4).

Dawki ustala się zazwyczaj w oparciu o pole powierzchni ciała pacjenta, a leczenie podtrzymujące stosowane jest długotrwale.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, młodzieńczym zapaleniem stawów, łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów dawkę należy dostosować w sposób opisany poniżej. W przypadku wskazań onkologicznych należy także kierować się zaleceniami podanymi w opublikowanych protokołach.

Klirens kreatyniny (ml/min)	% dawki, jaka ma być podana
>60	100
30- 59	50
<30	Nie wolno podawać produktu Jylamvo.

Zaburzenie czynności wątroby

Metotreksat należy podawać z największą ostrożnością, o ile w ogóle, u pacjentów z poważną chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości, zwłaszcza gdy choroba spowodowana jest przez alkohol. Metotreksat jest przeciwwskazany, jeśli stężenie bilirubiny przekracza 5 mg/dl (85,5 μmol/l) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych dotyczących skuteczności bezpieczeństwa leczenia w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i więcej) należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek, a także na obniżenie rezerwy kwasu foliowego związane z podeszłym wiekiem. Ponadto, zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem występowania możliwych wczesnych oznak toksyczności (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 5.2).

Pacjenci z nieprawidłowym nagromadzeniem płynu w organizmie (wysięk w opłucnej, wodobrzusze)

Ze względu na możliwość czterokrotnego wydłużenia okresu półtrwania metotreksatu u pacjentów z nieprawidłowym nagromadzeniem płynu w organizmie konieczne może być zmniejszenie dawki, a w niektórych przypadkach nawet zaprzestanie podawania metotreksatu (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zakres zmniejszenia dawki należy określić w każdym przypadku indywidualnie.

Sposób podawania

Produkt Jylamvo przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego.

Ten produkt leczniczy można przyjmować wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Dostępny roztwór jest gotowy do użycia i należy go przyjmować, popijając wodą, aby usunąć z jamy ustnej wszelkie pozostałości metotreksatu.

Do produktu dołączono strzykawkę o pojemności 10 ml do dawkowania doustnego w celu umożliwienia dokładnego odmierzenia przepisanej dawki (patrz ulotka dla pacjenta).

Jeśli podawanie drogą doustną okaże się nieskuteczne, wskazana jest zmiana na postać farmaceutyczną przeznaczoną do podawania pozajelitowo. Może to być metotreksat podawany domięśniowo lub podskórnie zalecany dla pacjentów, u których metotreksat w postaci doustnej wchłania się niedostatecznie lub nie jest dobrze tolerowany.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny >5 mg/dl [$85,5$ μ mol/l], patrz punkt 4.2)
- Nadużywanie alkoholu
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 4.2)
- Stwierdzone wcześniej zaburzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia lub istotna niedokrwistość
- Niedobory odporności
- Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i HIV
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i stwierdzone czynne owrzodzenie przewodu pokarmowego
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami

Dodatkowo we wskazaniach niezwiązanych z leczeniem nowotworów

- Cięża (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Roztwór doustny zawiera 2 mg metotreksatu w każdym mililitrze roztworu; podziałka na strzykawce dozującej odmierza ilość w mililitrach, a nie w miligramach; należy uważać, aby prawidłowo określić objętość przepisanej dawki. Pacjentów z chorobami reumatologicznymi lub dermatologicznymi należy jednoznacznie poinformować, że leczenie ma być wdrożone raz w tygodniu, a nie codziennie. Nieprawidłowe stosowanie metotreksatu może skutkować wystąpieniem ciężkich, a nawet śmiertelnych działań niepożądanych. Personelowi medycznemu i pacjentom należy przekazać wyraźne instrukcje.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien upewniać się, że pacjenci rozumieją, że produkt leczniczy Jylamvo (metotreksat) należy przyjmować tylko raz w tygodniu. Pacjenci powinni zostać poinstruowani, jak ważne jest przestrzeganie zalecenia dawkowania raz w tygodniu.

W trakcie leczenia należy odpowiednio monitorować pacjentów tak, aby możliwe było wykrycie potencjalnych skutków toksycznych lub działań niepożądanych i ich ocena z minimalnym opóźnieniem.

Z tego względu metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy posiadających wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia antymetabolitami lub pod ich nadzorem.

Ścisłe monitorowanie pacjentów jest szczególnie wskazane po wcześniejszej radioterapii (zwłaszcza narządów miednicy), w przypadku stwierdzenia zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radio- lub chemioterapii) albo pogorszenia ogólnego stanu zdrowia, a także u osób w zaawansowanym wieku i u bardzo małych dzieci.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub nawet śmiertelnych działań toksycznych lekarz prowadzący powinien szczegółowo poinformować pacjentów o ryzyku związanym z leczeniem (włącznie z określeniem wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności) i zalecanych środkach ostrożności. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedawkowania oraz o konieczności monitorowania objawów przedawkowania (w tym wykonywania badań laboratoryjnych w regularnych odstępach).

Dawki przekraczające 20 mg (10 ml)/ tydzień mogą wiązać się ze znaczącym zwiększeniem toksyczności, a zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Ze względu na wydłużenie czasu wydalania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia tych pacjentów i stosować u nich metotreksat wyłącznie w małych dawkach (patrz punkt 4.2).

Metotreksat należy stosować z największą ostrożnością, o ile w ogóle, u pacjentów z poważną chorobą wątroby, zwłaszcza gdy choroba jest lub była - związana z zażywaniem alkoholu.

Płodność

Istnieją doniesienia o przypadkach osłabienia płodności, oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i braku miesiączki u ludzi w trakcie leczenia i przez krótki czas po zaprzestaniu leczenia metotreksatem, wpływie na spermatogenezę i oogenezę w okresie jego stosowania – wydaje się, że działania te są odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Teratogenność – Zagrożenia dla rozrodczości

U ludzi metotreksat wywiera szkodliwy wpływ na zarodek, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Dlatego należy omówić możliwy wpływ na funkcje rozrodcze, utratę ciąży i wady wrodzone z pacjentami i pacjentkami w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

We wskazaniach pozaonkologicznych przed zastosowaniem produktu leczniczego Jylamvo należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. W razie leczenia kobiet, które osiągnęły dojrzałość płciową, w trakcie leczenia i co najmniej przez sześć miesięcy po jego zakończeniu należy stosować skuteczną antykoncepcję.

Informacje dotyczące antykoncepcji u mężczyzn – patrz punkt 4.6.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia lub wznowieniem leczenia po okresie regeneracji

Pełna morfologia krwi z różnicowaniem leukocytów i oznaczeniem liczby płytek krwi, aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny, stężenie albuminy w surowicy, RTG- klatki piersiowej i testy czynnościowe nerek. W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych należy wykluczyć gruźlicę i wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz C.

W trakcie leczenia

Wymienione niżej badania należy przeprowadzać raz w tygodniu w ciągu pierwszych dwóch tygodni, a następnie co dwa tygodnie przez miesiąc; po tym czasie, w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta, należy je wykonywać co najmniej raz w miesiącu w okresie kolejnych sześciu miesięcy, a później co najmniej raz na trzy miesiące.

W przypadku zwiększenia dawki należy rozważyć zwiększenie częstotliwości kontroli. Należy zwłaszcza w krótkich odstępach czasu monitorować pacjentów w podeszłym wieku pod kątem występowania wczesnych objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

- Badanie jamy ustnej i gardła pod kątem zmian błon śluzowych.
- Pełna morfologia krwi z różnicowaniem leukocytów i oznaczeniem liczby płytek krwi. Możliwe jest nagłe zahamowanie czynności układu krwiotwórczego przez metotreksat, nawet w przypadku stosowania bezpiecznych dawek. Każde poważne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wskazuje na konieczność natychmiastowego zaprzestania leczenia i zastosowania odpowiednich środków wspomagających. Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania lekarzowi wszelkich przedmiotowych i podmiotowych objawów świadczących o zakażeniu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie hematotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek krwi.
- Badania czynności wątroby - należy zwracać szczególną uwagę na występowanie objawów hepatotoksyczności. Nie należy rozpoczynać leczenia lub należy je zakończyć, jeśli stwierdza się jakiegokolwiek nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub biopsji wątroby, albo gdy w trakcie leczenia wyniki te okażą się nieprawidłowe. Takie nieprawidłowości powinny powrócić do normy w ciągu dwóch tygodni, po czym można wznowić leczenie według uznania lekarza.

Oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy Przemijający wzrost aktywności aminotransferaz do wartości dwu- lub trzykrotnie przekraczających normę występuje u 13-20% pacjentów. Utrzymujące się nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności enzymów wątrobowych i (lub) obniżenie stężenia albuminy w surowicy krwi może wskazywać na ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby. Nie ma dowodów przemawiających za zasadnością wykonywania biopsji wątroby w celu monitorowania toksycznego uszkodzenia wątroby we wskazaniach reumatologicznych. U pacjentów z łuszczycą konieczność wykonywania biopsji wątroby przed leczeniem i w trakcie kuracji jest kwestią dyskusyjną.

Konieczne są dodatkowe badania w celu ustalenia, czy właściwe jest cykliczne wykonywanie badań czynności wątroby lub oznaczanie stężenia propeptydu kolagenu typu III w celu wykrycia toksycznego uszkodzenia wątroby. W tej ocenie należy uwzględnić różnice między pacjentami bez żadnych czynników ryzyka, a pacjentami z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, choroba wątroby w wywiadzie, występowanie dziedzicznych chorób wątroby u członków rodziny, cukrzyca, otyłość i istotna ekspozycja w wywiadzie na leki lub związki chemiczne lub produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym, a także długotrwałe leczenie metotreksatem lub przyjęcie łącznej dawki całkowitej wynoszącej co najmniej 1,5 g.

Jeśli aktywność enzymów wątrobowych jest stale zwiększona, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia.

Ze względu na potencjalny toksyczny wpływ na wątrobę, podczas leczenia metotreksatem nie należy przyjmować dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych, o ile nie jest to *pilnie potrzebne*, i należy unikać spożywania alkoholu albo je ograniczyć (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid) należy ściślej monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Należy to również wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego podawania hematotoksycznych produktów

lecznicych.

Konieczne jest zachowanie większej ostrożności u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, ponieważ w indywidualnych przypadkach dochodziło do rozwoju marskości wątroby bez podwyższenia aktywności aminotransferaz podczas leczenia metotreksatem.

- Czynność nerek należy monitorować, wykonując badania czynności nerek i analizę moczu. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone, należy zmniejszyć dawkę. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, nie należy podawać metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem w umiarkowanie dużych i dużych dawkach w przypadku, gdy wartość pH moczu jest mniejsza niż 7,0. Co najmniej przez pierwsze 24 godziny po rozpoczęciu podawania metotreksatu należy sprawdzić kwasowość moczu, kontrolując wielokrotnie wartość pH (wartość wynosząca co najmniej 6,8).

- Badanie układu oddechowego - należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów zaburzeń czynności płuc i w razie potrzeby wykonać badania czynności płuc. Objawy płucne (a zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub nieswoiste zapalenie płuc występujące w trakcie leczenia metotreksatem mogą być oznaką potencjalnie niebezpiecznego uszkodzenia i wymagać zaprzestania leczenia oraz starannego monitorowania. Chociaż obraz kliniczny jest zróżnicowany, u pacjentów z chorobami płuc wywołanymi przez metotreksat, zazwyczaj występuje gorączka, kaszel, duszność lub hipoksemia (obniżenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi). Należy wykonać RTG klatki piersiowej, aby można było wykluczyć zakażenie. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, któremu często towarzyszy eozynofilia we krwi, zgłaszano także przypadki zgonu. Należy poinformować pacjentów o ryzyku rozwoju zapalenia płuc i zalecić niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia uporczywego kaszlu lub uporczywej duszności.

Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

Należy przerwać podawanie metotreksatu u pacjentów z objawami płucnymi i niezwłocznie wykonać badania (włącznie z RTG klatki piersiowej) w celu wykluczenia zakażenia i zmian nowotworowych. W razie podejrzenia choroby płuc wywołanej metotreksatem należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów i nie wznawiać leczenia metotreksatem.

Objawy płucne wymagają szybkiej diagnozy i zaprzestania leczenia metotreksatem. Choroby płuc wywołane przez metotreksat, takie jak zapalenie płuc, mogą pojawić się nagle w dowolnym momencie w trakcie leczenia, nie zawsze są całkowicie odwracalne i obserwowano ich występowanie w przypadku przyjmowania wszystkich dawek (w tym także małych dawek wynoszących 7,5 mg (3,75 ml) na tydzień).

Podczas leczenia metotreksatem mogą występować zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywoływane przez *Pneumocystis jiroveci*, które może mieć także skutek śmiertelny. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy płucne, należy rozważyć możliwość rozwoju zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

Szczególne ostrożności wymagane są u pacjentów z zaburzeniem czynności płuc.

Szczególne ostrożności wymagane są także w przypadku nieaktywnych zakażeń przewlekłych (np. półpaśca, gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość aktywacji tych zakażeń.

Zaburzenie czynności nerek i pacjenci, u których istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego należy spodziewać się zwiększenia jego stężenia w przypadku zaburzenia czynności nerek, co może spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

Jeśli istnieje możliwość zaburzenia czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku), należy przeprowadzać kontrole w krótszych odstępach czasu. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy jednocześnie podawane są produkty lecznicze zaburzające eliminację metotreksatu lub powodujące uszkodzenie nerek (np. NLPZ), albo mogące zahamować hematopoezę.

Jeśli obecne są takie czynniki ryzyka jak zaburzenia czynności nerek z łagodnym zaburzeniem czynności nerek włącznie, nie zaleca się jednoczesnego podawania NLPZ. Odwodnienie także może nasilić toksyczne działanie metotreksatu.

(Patrz monitorowanie czynności nerek)

Układ immunologiczny

Ze względu na wpływ na układ immunologiczny metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienia i zakłócać wyniki testów immunologicznych. Nie należy podawać jednocześnie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Chłoniaki złośliwe

U pacjentów otrzymujących metotreksat w małej dawce mogą pojawić się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy zakończyć. Jeśli nie nastąpi samoistna regresja chłoniaka, należy rozpocząć leczenie cytotoksyczne.

Wysięki w opłucnej i wodobrzusze

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy usunąć wysięk z jamy opłucnej i usunąć wodobrzusze, wykonując drenaż jamy otrzewnowej (patrz punkt 4.2).

Stany powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Stany powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą nasilić objawy toksyczności w wyniku zwiększenia stężenia substancji czynnej. W tym przypadku należy przerwać leczenie metotreksatem do czasu ustąpienia objawów.

Istotne jest ustalenie wszelkich wzrostów stężenia substancji czynnej w ciągu 48 godzin, inaczej mogą wystąpić nieodwracalne skutki toksycznych działań metotreksatu.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być oznaką toksycznych działań i wymagać zaprzestania leczenia, inaczej może wystąpić krwotoczne zapalenie przewodu pokarmowego i zgon w wyniku perforacji jelita. Leczenie należy przerwać po wystąpieniu krwawych wymiotów, smolistych stolców lub pojawieniu się krwi w kale.

Suplementacja kwasu foliowego

Jeśli wystąpią ostre objawy toksyczności po podaniu metotreksatu, pacjenci mogą wymagać leczenia kwasem folinowym. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycą suplementacja kwasu foliowego lub folinowego może ograniczyć toksyczne działania metotreksatu, takie jak objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych.

Przed rozpoczęciem suplementacji kwasu foliowego zaleca się sprawdzenie stężenia witaminy B12, zwłaszcza u dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ przyjmowanie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B12.

Produkty witaminowe

Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy lub ich pochodne mogą zmniejszyć skuteczność metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zapalenie skóry i oparzenia słoneczne

Podczas leczenia metotreksatem może wystąpić nawrót zapalenia skóry spowodowanego napromienianiem lub oparzeniem słonecznym (reakcje z przypomnienia). Podczas napromieniania promieniami UV i jednoczesnego podawania metotreksatu zmiany łuszczycowe mogą nasilić się.

Toksyczny wpływ na skórę

Zgłaszano występowanie ciężkich, czasami śmiertelnych reakcji dermatologicznych, w tym toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) lub zespołu Stevensa-Johnsona po podaniu metotreksatu w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych.

Encefalopatia/leukoencefalopatia

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych metotreksatem występowały przypadki encefalopatii/leukoencefalopatii, dlatego nie można ich wykluczyć u pacjentów ze wskazaniami innymi niż onkologiczne.-

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoosan sodowy (E 219) i etylu parahydroksybenzoosan (E 214). Może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów leczonych metotreksatem w małej dawce należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy metotreksatem a NLPZ, zwłaszcza w przypadku zaburzenia czynności nerek. Jeśli konieczne jest leczenie skojarzone, należy kontrolować morfologię krwi i czynność nerek. Należy zachować ostrożność, jeśli NLPZ i metotreksat podano w ciągu 24 godzin, ponieważ w tym przypadku może dojść do wzrostu stężenia metotreksatu w osoczu i w konsekwencji zwiększenia toksyczności. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie NLPZ, w tym także kwasu salicylowego, powodowało zmniejszenie wydzielania metotreksatu w kanalikach nerkowych i w związku z tym nasilenie jego działań toksycznych. Jednak w badaniach klinicznych, podczas których u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów stosowano pomocniczo NLPZ i kwas salicylowy, nie obserwowano wzrostu częstości występowania działań niepożądanych. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów takimi produktami leczniczymi można kontynuować w trakcie kuracji metotreksatem podawanym w małej dawce, ale tylko pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjentów przyjmujących w czasie terapii metotreksatem potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid, azatioprynę, sulfasalazynę i retinoidy) należy ściśle monitorować pod kątem nasilenia działań hepatotoksycznych. Podczas leczenia metotreksatem należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4). Regularne spożywanie alkoholu i podawanie dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia hepatotoksycznych reakcji niepożądanych na metotreksat.

Podawanie dodatkowych hematotoksycznych produktów leczniczych (np. metamizolu) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hematotoksycznych reakcji niepożądanych metotreksatu.

Należy pamiętać o interakcjach farmakokinetycznych pomiędzy metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszenie stężenia metotreksatu w surowicy) i 5-fluorouracylem (wydłużenie okresu półtrwania 5-fluorouracylu).

Salicylany, fenylobutazon, difenylhydantoina (=fenytoina), barbiturany, leki uspokajające, doustne leki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne amidopiryny, sulfonamidy, tiazydowe leki moczopędne, doustne leki hipoglikemizujące, doksorubicyna i kwas p-aminobenzoowy wypierają metotreksat z wiązania z albuminą w surowicy krwi i w ten sposób zwiększają jego biodostępność, a zatem także toksyczność (pośrednie zwiększenie dawki).

Probenecyd i słabe kwasy organiczne również mogą zmniejszyć wydzielanie metotreksatu w kanalikach nerkowych i w ten sposób spowodować pośrednie zwiększenie dawki.

Antybiotyki, takie jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna mogą w

indywidualnych przypadkach powodować zmniejszenie klirensu nerkowego metotreksatu, co z kolei może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, któremu towarzyszą objawy hematotoksyczne i gastrotoksyczne.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłaniające się antybiotyki o szerokim spektrum działania mogą zmniejszać wchłanianie metotreksatu lub zakłócać krążenie wątrobowo-jelitowe, hamując rozwój flory jelitowej lub osłabiając metabolizm bakterii.

W przypadku (wcześniejszego) stosowania produktów leczniczych, które mogą wywierać działania niepożądane na szpik kostny (np. sulfonamidów, trimetoprymu/sulfametoksazolu, chloramfenikolu, pirymetaminy), należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń hematopoezy.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą powodować niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidów, trimetoprymu/sulfametoksazolu), może prowadzić do zwiększenia toksyczności metotreksatu. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z istniejącym wcześniej niedoborem kwasu foliowego.

Natomiast jednoczesne podawanie produktów leczniczych zawierających kwas folinowy albo preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub jego pochodne może osłabić skuteczność metotreksatu.

Skojarzenie metotreksatu z sulfasalazyną może nasilić działanie metotreksatu, ponieważ sulfasalazyna powoduje zahamowanie syntezy kwasu foliowego. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, chociaż w kilku badaniach obserwowano to tylko u pojedynczych pacjentów.

Cyklosporyna może zwiększyć skuteczność i toksyczność metotreksatu. W przypadku stosowania takiego skojarzenia istnieje ryzyko nadmiernego zmniejszenia odporności z ryzykiem rozrostu komórek układu limfatycznego.

Stosowanie podtlenku azotu nasila wpływ metotreksatu na metabolizm kwasu foliowego, co powoduje nasilenie działań toksycznych, takich jak ciężka, nieprzewidywalna supresja szpiku i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz w przypadku podawania dooportunowego ciężkie, nieprzewidywalne działanie neurotoksyczne. Chociaż działanie to można zmniejszyć, podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może spowodować wystąpienie interakcji: podawanie metotreksatu jednocześnie z omeprazolem wydłużało czas usuwania metotreksatu przez nerki. W jednym przypadku, w którym metotreksat podawano w skojarzeniu z pantoprazolem, nastąpiło zahamowanie wydalania metabolitu 7-hydroksymetotreksatu i wystąpiły bóle mięśni oraz dreszcze.

Podanie prokarbazyiny podczas leczenia metotreksatem w dużych dawkach powoduje wzrost ryzyka zaburzeniem czynności nerek.

W czasie leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożywania napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawy, napojów z dodatkiem kofeiny, czarnej herbaty), ponieważ działanie metotreksatu może być zmniejszone przez potencjalne interakcje między metotreksatem a metyloksantynami na poziomie receptorów adenozynowych.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może powodować zwiększenie ryzyka pancytopenii.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego metotreksatem i immunomodulującymi produktami leczniczymi, szczególnie w przypadku operacji ortopedycznych, gdy ryzyko zakażenia jest wysokie.

Cholestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu, zakłócając krążenie wątrobowo-jelitowe.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi cytostatycznymi produktami leczniczymi należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia klirensu metotreksatu.

Radioterapia w czasie stosowania metotreksatu może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka martwicy tkanek miękkich lub kości.

Metotreksat może spowodować zmniejszenie klirensu teofiliny. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania z metotreksatem należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy.

Podawanie metotreksatu w skojarzeniu z merkaptopuryną może powodować zwiększenie biodostępności merkaptopuryny, przypuszczalnie w wyniku zahamowania metabolizmu merkaptopuryny.

Ze względu na możliwy wpływ na układ immunologiczny metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedur immunologicznych oceniających reakcję immunologiczną). W czasie leczenia metotreksatem należy unikać jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja u kobiet

Kobietom nie wolno zajść w ciążę w czasie leczenia metotreksatem, a skuteczną antykoncepcję muszą stosować w trakcie leczenia metotreksatem i co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia kobiety potencjalnie zdolne do zajścia w ciążę muszą być poinformowane o zagrożeniu wadami związanymi z metotreksatem oraz należy wykluczyć z pewnością, że pacjentka nie jest w ciąży, za pomocą odpowiednich środków, np. wykonując test ciążowy. W okresie leczenia testy ciążowe należy powtarzać, gdy są wskazania kliniczne (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentki potencjalnie zdolne do zajścia w ciążę powinny uzyskać poradę dotyczącą zapobieganiu ciąży i planowaniu rodziny.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy metotreksat przenika do nasienia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat jest genotoksyczny, nie można więc całkowicie wykluczyć ryzyka działania genotoksycznego na plemniki. Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia wad lub poronienia po ekspozycji ojca na niskie dawki metotreksatu (poniżej 30 mg [15 ml]/tydzień). W przypadku wyższych dawek brak jest wystarczających danych do oszacowania ryzyka wystąpienia wad lub poronienia po ekspozycji ojca na produkt.

W ramach środków ostrożności zaleca się, aby aktywni seksualnie pacjenci płci męskiej lub ich partnerki stosowali skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pacjenta oraz co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu przyjmowania metotreksatu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani przez 6 miesięcy po zakończeniu stosowania metotreksatu.

Ciąża

Stosowanie metotreksatu w okresie ciąży jest przeciwwskazane w przypadku wskazań nieonkologicznych (patrz punkt 4.3). W razie wystąpienia ciąży w trakcie leczenia metotreksatem oraz w ciągu sześciu następujących miesięcy należy udzielić porady medycznej dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko związanego z leczeniem oraz wykonać badanie ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na reprodukcję, zwłaszcza w pierwszym trymestrze (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; zgłaszano przypadki śmierci płodu, poronienia i (lub) nieprawidłowych wad wrodzonych. (np. twarzoczaszki, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego i kończyn).

Metotreksat wykazuje u ludzi silne działanie teratogenne, ze zwiększeniem ryzyka samoistnych poronień, zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego oraz wrodzonych wad rozwojowych w przypadku ekspozycji w okresie ciąży.

- Samoistne poronienia zgłaszano w przypadku 42,5% kobiet w ciąży narażonych na leczenie małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg [15 ml]/tydzień) w porównaniu ze zgłaszaną częstością 22,5% u pacjentek z takimi samymi schorzeniami leczonych lekami innymi niż metotreksat.
- Znaczące wady wrodzone występowały w przypadku 6,6% żywych urodzeń u kobiet narażonych na leczenie małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg [15 ml]/tydzień) w porównaniu z częstością ok 4% u pacjentek z takimi samymi schorzeniami leczonych lekami innymi niż metotreksat.

Brak jest wystarczających danych dotyczących ekspozycji w okresie ciąży na dawki większe niż 30 mg (15 ml)/tydzień, ale można się spodziewać wyższych częstości samoistnych poronień i wad wrodzonych, w szczególności po dawkach często stosowanych we wskazaniach onkologicznych.

Zgłaszano przypadki prawidłowej ciąży, gdy zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

W przypadku stosowania ze wskazań onkologicznych, metotreksatu nie należy podawać w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć korzyści z leczenia wobec potencjalnego ryzyka dla płodu. Jeżeli produkt jest stosowany podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zachodzi w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do pokarmu kobiecego i może wywierać toksyczne działania u dzieci karmionych piersią, dlatego w okresie laktacji leczenie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie w okresie laktacji stanie się konieczne, przed jego rozpoczęciem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może obniżać płodność. Zgłaszano przypadki oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i braku miesiączki u ludzi spowodowanych metotreksatem. Wydaje się, że w większości przypadków te działania są odwracalne po przerwaniu leczenia. We wskazaniach onkologicznych przed leczeniem kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się w miarę możliwości zgłoszenie się na konsultację w centrum doradztwa genetycznego (poradni genetycznej), a mężczyźni powinni skorzystać z porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ metotreksat może mieć działanie genotoksyczne (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metotreksat wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwość wystąpienia w trakcie leczenia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak męczliwość, zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na ogół częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych uznaje się za zależne od dawki.

W leczeniu przeciwnowotworowym dominującymi toksycznymi działaniami metotreksatu ograniczającymi wielkość dawki są supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Nasilenie tych działań zależy od dawki, sposobu podawania i czasu stosowania metotreksatu. Zapalenie błon śluzowych pojawia się na ogół około 3 do 7 dni po zastosowaniu metotreksatu, a leukopenia i trombocytopenia kilka dni później. U pacjentów, u których mechanizmy eliminacji nie są zaburzone, supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych ustępują na ogół w ciągu 14 do 28 dni.

Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu zalicza się supresję szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płuca, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zakrzepowozatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej występujących (bardzo częstych) działań niepożądanych metotreksatu zalicza się zaburzenia żołądka i jelit (np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, brak łaknienia) i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (np. wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT], wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej [AspAT], podwyższenie stężenia bilirubiny i fosfatazy zasadowej). Do innych często występujących (częstych) działań niepożądanych zalicza się leukopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, ból głowy, męczliwość, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, wysypkę, rumień i świąd.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależą od wielkości dawki oraz częstotliwości podawania metotreksatu. Ponieważ jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet w przypadku podawania małych dawek, podstawowe znaczenie ma ściśle monitorowanie pacjentów przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4).

Większość działań niepożądanych jest odwracalnych, jeśli zostaną wcześniej wykryte. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze (patrz punkt 4.9). Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie przy zachowaniu szczególnej ostrożności, po starannym rozważeniu zapotrzebowania na leczenie i ze zwiększoną czujnością w odniesieniu do możliwego nawrotu objawów toksyczności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podaną w tabeli częstość występowania zdefiniowano zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

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

Bardzo rzadko ($< 1/10,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasa układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia	Zakażenia oportunistyczne (czasami śmiertelne)	Półpasiec	Posocznica Zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii.	Nokardioza, histoplazmoza i kryptokokoza rozsiana opryszczka pospolita
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Chłoniak ¹			
Zaburzenia krwi i		Leukocytopenia,	Pancytopenia,	Niedokrwistość	Supresja szpiku	Krwotoki

układu chłonnego		trombocytopenia, niedokrwistość	agranulocytoza, zaburzenia hematopoezy	ć megaloblastyczna	kostnego (ciężki przebieg), Niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne ² , Eozynofilia, Neutropenia, Powiększenie węzłów chłonnych	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, Gorączka, Dreszcze		Immunosupresja, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych (ciężki objaw toksyczności) Hipogammaglobulinemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca			
Zaburzenia psychiczne			Depresja	Wahania nastroju	Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, Zmęczenie, Senność	Drgawki, Zawroty głowy/zaburzenia równowagi, Splątanie	Niedowład połowiczny, Porażenie	Obrzęk mózgu, Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (paraliż, wymioty), Letarg, Przemijające nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych, Psychozy, Afazja, Ból, Osłabienie mięśni lub parestezje w kończynach, Zmiana smaku (metaliczny posmak), Podrażnienie, Zaburzenia mowy, Nietypowe doznania w głowie, szumy uszne	Encefalopatia/ Leukoencefalopatia
Zaburzenia oka				Poważne zaburzenia widzenia	Retinopatia, Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca				Zapalenie osierdzia, wysięk w osierdziu, tamponada worka osierdziowego		
Zaburzenia naczyniowe				Incydenty zakrzepowozatorowe (w tym zakrzepica tętnicza i zakrzepica mózgu, zakrzepowe zapalenie żył,		

				zakrzepica żył głębokich, zakrzep żyły siatkówki, zator płucny), Niedociśnienie (hipotensja)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc (może być śmiertelne)	Zwłóknienie płuc	Porażenie oddechu, Reakcje przypominające -astmę oskrzelową, takie jak kaszel, duszność i nieprawidłowe zmiany wyników badań czynności płuc, Zapalenie gardła	Zapalenie płuc wywoływane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> i inne zakażenia płuc, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Wysięk w jamie opłucnej	Krwawienie pęcherzykowe ³
Zaburzenia żołądka i jelit	Brak łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha, stan zapalny i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, Zapalenie jamy ustnej, niestrawność	Biegunka	Owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, Zapalenie jelit, Zaburzenia wchłaniania, Smoliste stolce, Zapalenie dziąseł	Toksyczne rozdęcie okrężnicy, Krwawe wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności i enzymów -wątrobowych (AlAT [GPT], AspAT [GOT], podwyższenie aktywności i fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)		Stłuszczenie, zwłóknienie i marskość wątroby, Obniżenie stężenia albuminy w surowicy	Ostre zapalenie wątroby i toksyczne uszkodzenie wątroby	Ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby,	Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, Wysypka, Świąd	Ciężkie objawy toksyczności: zapalenie naczyń, opryszczkowate zmiany skórne, zespół Stevensa-John	Nasilone zmiany pigmentacyjne paznokci, oddzielenie się płytki paznokciowej, Trądzik, Wybroczyny,	Ostra zanokcica, czyraczność, Teleangiektazje, Zapalenie gruczołów potowych	

			sona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella) Zwiększenie częstości występowania guzków reumatycznych, Bolesne nadżerki w miejscu blaszek łuszczycowych, Zwiększona wrażliwość na światło, wzmożenie pigmentacji skóry, Wypadanie włosów, Osłabienie procesu gojenia ran, Pokrzywka	Powstawanie wylewów podskórných (siniaków), Rumień wielopostaciowy, rumieniowe wykwity skórne, Możliwość nasilenia zmian łuszczycowych w przypadku jednoczesnej fototerapii UV, Możliwość wystąpienia popromiennego zapalenia skóry i oparzeń słonecznych jako „reakcji z przypomnienia”		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza, Bóle stawów, Ból mięśni,	Złamanie kości przeciężeniowe		Martwica kości szczęki (wtórna do zaburzeń limfoprolifera- cyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nefropatia Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (prawdopodobnie z hematurią), bolesne oddawanie mocz (dysuria)	Niewydolność nerek, skąpomocz, Bezmocz Azotemia	Białkomocz	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania	Niepłodność, Utrata popędu płciowego, Impotencja, Wydzielina z pochwy, ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Gorączka	

¹ może być odwracalny- patrz punkt 4.4.

² chłoniak/zaburzenia limfoproliferycyjne: zgłaszano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferycyjnych, które wygasły w niektórych przypadkach po przerwaniu leczenia metotreksatem.

³ notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach

⁴ patrz uwagi dotyczące biopsji wątroby w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się, że częstość występowania, charakter i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy występujące po przedawkowaniu dotyczą głównie układu krwiotwórczego i pokarmowego. Zalicza się do nich leukocytopenię, trombocytopenię, niedokrwistość, pancytopenię, neutropenię, supresję szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienia.

Zgłaszano przypadki przedawkowania, czasami śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz w tygodniu. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Istnieją doniesienia dotyczące zgonów w wyniku posocznicy, wstrząsu septycznego, niewydolności nerek i niedokrwistości aplastycznej.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistą odtrutką neutralizującą niepożądane działania toksyczne metotreksatu. W razie przypadkowego przedawkowania należy w ciągu 1 godziny podać dożylnie lub domięśniowo folinian wapnia w dawce co najmniej takiej samej, jak dawka metotreksatu, która wywołała objawy przedawkowania, i podawać nieprzerwanie do czasu zmniejszenia stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 10^{-7} mol/l.

W razie poważnego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu w celu zapobieżenia wytrąceniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie poprawiają eliminacji metotreksatu z organizmu. Zgłaszano możliwość skutecznego usunięcia metotreksatu dzięki zastosowaniu ostrej hemodializy przerywanej z użyciem dializatora- wysokoprzepływowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antymetabolity, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA01

Mechanizm działania

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do klasy terapeutycznej substancji czynnych cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym zahamowaniu aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej i hamowaniu w ten sposób syntezy DNA.

Dotychczas nie można było wyjaśnić, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z jego działania -przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego, ani w jakim stopniu do tego działania przyczynia się zwiększenie przez metotreksat pozakomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu odczynu zapalnego.

Tkanki cechujące się dużą zdolnością proliferacji, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry i błona śluzowa, są na ogół bardziej wrażliwe na to działanie metotreksatu. Zazwyczaj procesy proliferacji zachodzą intensywniej w nowotworach złośliwych niż w prawidłowych tkankach i dlatego metotreksat długotrwale wpływa na rozrost nowotworowy, nie powodując nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

W łuszczycy proliferacja komórek nabłonka jest znacznie zwiększona w porównaniu z prawidłową skórą. Ta różnica tempa proliferacji komórek stanowi punkt wyjścia dla zastosowania metotreksatu w szczególnie ciężkiej, uogólnionej, opornej na leczenie łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. W przypadku podawania w małych dawkach (od 7,5 mg/m² do 80 mg/m² pola powierzchni ciała) średnia biodostępność metotreksatu wynosi około 70%, ale możliwe są znaczące wahania między- i wewnątrzsobnicze (25-100 %). Maksymalne wartości stężenia w surowicy osiągnęte są w ciągu 1-2 godzin.

Dane z randomizowanego badania prowadzonego z udziałem pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (w wieku od 2,8 do 15,1 lat) wskazują na większą biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym na czczo. U dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów znormalizowane względem dawki pole pod krzywą (AUC) stężenia osocznego metotreksatu w zależności od czasu zwiększała się wraz z wiekiem dziecka i jest mniejsze niż u dorosłych. Znormalizowane względem dawki pole pod krzywą (AUC) dla metabolitu 7-hydroksymetotreksatu nie było zależne od wieku.

Dystrybucja

Metotreksat wiąże się z białkami surowicy w około 50%. W wyniku dystrybucji gromadzi się głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie w postaci poliglutaminianów, które mogą tam zalegać przez wiele tygodni lub miesięcy.

Średni końcowy okres półtrwania wynosi 6-7 godzin i cechuje się znaczną zmiennością (3-17 godzin). Okres półtrwania może być wydłużony maksymalnie czterokrotnie u pacjentów z trzecim kompartmentem dystrybucji (wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze).

Metabolizm

Okolo 10 % podanej dawki metotreksatu metabolizowane jest w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

Eliminacja

Metotreksat wydalany jest głównie w postaci niezmienionej przez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielania w kanalikach proksymalnych. Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu usuwane jest z żółcią. Metotreksat jest w znacznych ilościach obecny w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek czas eliminacji jest znacząco wydłużony. Obecnie nie wiadomo, czy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby eliminacja jest upośledzona.

Metotreksat przechodzi przez barierę łożyskową u szczurów i małp.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów i psów wykazały występowanie działań toksycznych w postaci zmian w przewodzie pokarmowym, supresji szpiku kostnego i toksycznego uszkodzenia wątroby.

Genotoksyczność i rakotwórczość

W badaniach długoterminowych u szczurów, myszy i chomików nie wykazano żadnych oznak wskazujących na rakotwórczy potencjał metotreksatu. Metotreksat powoduje powstawanie mutacji genetycznych i chromosomowych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Podejrzewa się działanie mutagenne u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Działania teratogenne odnotowano u czterech gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików i kotów). U małą należących do gatunku makaka królewskiego nie występowały wady rozwojowe porównywalne do obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 400
Glicerol
Aromat pomarańczowy
Sukraloza
Etylu parahydroksybenzoesan (E 214)
Metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)
Kwas cytrynowy jednowodny
Cytrynian trisodowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka przed otwarciem
15 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu
3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce (patrz punkt 6.6).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III o pojemności 75 ml z zamknięciem z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dziecko i identyfikacją otwarcia (polipropylen z wyściółką z ekstrudowanego polietylenu) zawierająca 60 ml roztworu doustnego.

W każdym opakowaniu znajduje się jedna butelka, adapter do butelki z LDPE i biała strzykawka dozująca z polipropylenu o pojemności 10 ml (z dużą skalą podziałki co 1 ml i małą skalą podziałki co 0,25 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczny sposób obchodzenia się z produktem

Każda osoba mająca styczność z metotreksatem powinna umyć ręce przed i po podaniu dawki. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji, rodzice i opiekunowie powinni używać jednorazowych rękawic podczas obchodzenia się z metotreksatem.

Należy bezwzględnie unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu metotreksatu ze skórą lub błoną śluzową należy niezwłocznie umyć dokładnie skażone miejsce wodą z mydłem.

Rozlany płyn natychmiast wytrzeć.

Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny mieć kontaktu z metotreksatem.

Należy zalecić rodzicom, opiekunom i pacjentom, aby przechowywali metotreksat w miejscu niedostępnym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce.

Przypadkowe spożycie może mieć dla dzieci skutki śmiertelne.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce, aby zachować nienaruszalność produktu i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.

Należy zachować zwykłą ostrożność podczas zajmowania się cytostatykami.

Instrukcja użycia strzykawki dołączonej do opakowania

1. Najpierw należy włożyć rękawice jednorazowe.
2. Wstrząsnąć butelką.
3. Zdjąć zakrętkę z butelki i mocno wcisnąć adapter na górną część butelki.
4. Końcówkę strzykawki dozującej włożyć do otworu w adapterze.
5. Odwrócić butelkę do góry dnem.
6. POWOLI odciągnąć tłok strzykawki, aby pobrać produkt z butelki do strzykawki, do momentu gdy NAJSZERSZA część białego tłoka zrówna się z czarnym znacznikiem wskazującym wymaganą dawkę. NIE odmierzać do wąskiej końcówki tłoka. Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, czynność należy powtarzać, dopóki pęcherzyki nie zostaną usunięte.
7. Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wyjąć strzykawkę z adaptera, trzymając ją za korpus, a nie za tłok.
8. Potwierdzić, że dawka w strzykawce jest prawidłowa.
9. Przed podaniem leku upewnić się, że pacjent siedzi prosto lub stoi.
10. Delikatnie umieścić końcówkę strzykawki w ustach pacjenta i skierować ją w stronę wewnętrznej powierzchni policzka.
11. Powoli i delikatnie wcisnąć tłok, aby wstrzyknąć lek na wewnętrzną część policzka. NIE wciskać tłoka zbyt mocno ani nie wstrzykiwać leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła ze względu na możliwość zadławienia. Należy delikatnie odciągnąć tłok do ustalonej pozycji aż zaskoczy na miejsce.
12. Wyjąć strzykawkę z ust pacjenta.
13. Poprosić pacjenta, aby połknął lek, a następnie wypił nieco wody, upewniając się, że w ustach nie ma żadnych pozostałości leku.
14. Pozostawić adapter na butelce i zamknąć ją nakrętką. Upewnić się, że nakrętka jest szczelnie zamknięta.

15. Natychmiast po użyciu umyć strzykawkę bieżącą ciepłą wodą z mydłem i dobrze wypłukać. Należy przytrzymać strzykawkę pod wodą i kilka razy wcisnąć i odciągnąć tłok dopóki wszelkie ślady leku nie zostaną usunięte z wnętrza strzykawki włącznie z jej końcówką. Następnie należy rozdzielić tłok i korpus strzykawki i dokładnie umyć je ciepłą wodą z mydłem. Następnie należy je starannie wypłukać ZIMNĄ wodą i strząsnąć nadmiar wody przed wytarciem do sucha czystym ręcznikiem papierowym. Tłok i korpus strzykawki należy przechowywać w czystym suchym pojemniku z lekiem i powtórnie zmontować przed następnym użyciem. Wszystkie części strzykawki powinny być całkowicie suche zanim zostaną użyte do podania następnej dawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi produktów cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1172/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 marca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26 sierpień 2019 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu>)

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za dopuszczenie serii

Wasdell Packaging Ltd
Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8
Euroway Industrial Estate
Blagrove
Swindon
SN5 8YW
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem Jylamvo na rynek każdego kraju członkowskiego, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych, uwzględniając środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu z właściwymi organami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny zapewni wszystkim lekarzom mogącym przepisywać lub podawać lek Jylamvo, w każdym państwie członkowskim, w którym lek jest sprzedawany, dostęp do pakietu edukacyjnego obejmującego następujące pozycje:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Ulotka informacyjna dla pacjenta
- Poradnik dla lekarzy

Poradnik dla lekarzy powinien obejmować następujące elementy kluczowe:

- Uwagi na temat znaczenia raportowania polekowych reakcji niepożądanych (ADR)
- Oświadczenie o odpowiedzialności lekarza przepisującego za określenie, którzy pacjenci mogą przyjmować Jylamvo w domu lub samodzielnie. Każdorazowo wypisując receptę, lekarz powinien poinstruować pacjenta i (lub) opiekuna w kwestii właściwego odmierzania przepisanej dawki leku.
- Szczegółowy opis dotyczący stężenia roztworu oraz objętości dawki aby pomóc w wyjaśnieniu właściwego dawkowania roztworu doustnego.
- Informacja o leczeniu przy użyciu Jylamvo, przyjmowania i dawkowania. Lekarze powinni zawsze podawać dawki w mg z ich odpowiednikiem w ml w oparciu o prawidłowy wiek pacjenta.
- Potencjalnie śmiertelne przedawkowanie z powodu błędów w stosowaniu leku (ME – ang. medication error)
- Przyczyny ME, nasilenie i konsekwencje.
- Przypomnienie o instruowaniu pacjentów w kwestii niewłaściwego codziennego zamiast tygodniowego dawkowania np. we wskazaniach niezwiązanych z leczeniem nowotworów.
- Zalecenie monitorowania pacjentów pod kątem oznak i objawów przedawkowania (przede wszystkim związanych z układem krwiotwórczym i pokarmowym)
- Przeciwdziałanie skutkom przedawkowania (w tym stosowanie kwasu folinowego i przerwanie podawania leku).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jylamvo 2 mg/ml, roztwór doustny
Metotreksat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 2 mg metotreksatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera E 214 i E 219.
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny

Butelka o pojemności 60 ml
Adapter do butelki
Strzykawką dozująca o pojemności 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne
Przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza za pomocą dołączonej do opakowania strzykawką dozującą.
Wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W przypadku zapalenia stawów i łuszczycy lek przyjmuje się raz w tygodniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: Obchodzić się z ostrożnością

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Wyrzucić po 3 miesiącach od pierwszego otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1172/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

-

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jylamvo 2 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jylamvo 2 mg/ml, roztwór doustny
Metotreksat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metotreksatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera E 214 i E 219.
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny.

60 ml

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne
Przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza za pomocą dołączonej do opakowania strzykawki dozującej.
Wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
W przypadku zapalenia stawów i łuszczycy lek przyjmuje się raz w tygodniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Wyrzucić po 3 miesiącach od pierwszego otwarcia.
Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Therakind (Europe) Limited

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1172/001

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

-

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

-

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Jylamvo 2 mg/ml, roztwór doustny Metotreksat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jylamvo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jylamvo
3. Jak przyjmować lek Jylamvo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jylamvo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jylamvo i w jakim celu się go stosuje

Jylamvo jest lekiem, który:

- hamuje wzrost pewnych komórek szybko namnażających się w organizmie (lek przeciwnowotworowy)
- zmniejsza niepożądane reakcje spowodowane przez własne mechanizmy obronne organizmu (lek immunosupresyjny)
- ma działanie przeciwzapalne.

Lek Jylamvo stosuje się u pacjentów z:

- następującymi chorobami reumatycznymi i chorobami skóry:
 - czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) u dorosłych
 - postacią wielostawową (przebiegającą z zajęciem pięciu lub większej liczby stawów) aktywnego ciężkiego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. juvenile idiopathic arthritis, JIA) u młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat w przypadku, gdy odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niewystarczająca
 - ciężką, oporną na leczenie, prowadzącą do inwalidztwa łuszczycą nieodpowiadającą w wystarczający sposób na inne rodzaje terapii, takie jak fototerapia, leczenie psoralenem i napromienianiem światłem ultrafioletowym z zakresu UVA (PUVA) i retinoidami, oraz ciężką łuszczycą z zajęciem stawów (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat

Jeśli nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jylamvo

Kiedy nie przyjmować leku Jylamvo

- jeśli pacjent ma uczulenie na metotreksat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku

- (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek (albo lekarz oceni zaburzenie czynności nerek jako ciężkie)
 - jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności wątroby
 - jeśli u pacjenta rozpoznano zaburzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia lub istotna niedokrwistość
 - jeśli pacjent spożywa alkohol w nadmiernych ilościach
 - jeśli pacjent ma osłabiony układ odpornościowy
 - jeśli pacjent ma poważne zakażenie, takie jak gruźlica lub HIV
 - jeśli u pacjenta występuje owrzodzenie żołądka lub jelit
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej
 - jeśli pacjentka karmi piersią i dodatkowo we wskazaniach nieonkologicznych (niezwiązanych z leczeniem raka) jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”)
 - jeśli pacjent niedawno otrzymał szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje lub ma zamiar przyjąć taką szczepionkę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania leku Jylamvo (metotreksatu):
Roztwór doustny zawiera 2 mg metotreksatu w 1 mililitrze, a podzialka na strzykawce dozującej odmierzają ilość w mililitrach, a nie w miligramach.**

W leczeniu chorób reumatycznych lub chorób skóry (RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów) metotreksat należy przyjmować **tylko raz w tygodniu**.

Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Jylamvo (metotreksatu) może mieć skutek śmiertelny.

Należy bardzo uważnie zapoznać się z treścią punktu 3 tej ulotki.

W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jylamvo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent choruje na cukrzycę i jest leczony insuliną;
- pacjent ma nieaktywne, przewlekłe zakażenie (np. gruźlicę, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, półpasiec [*herpes zoster*]) ze względu na możliwość reaktywacji
- pacjent miał kiedykolwiek chorobę nerek lub wątroby
- pacjent ma zaburzenia czynności płuc;
- pacjent ma dużą nadwagę;
- u pacjenta gromadzi się płyn w jamie brzusznej (wodobrzusze) lub w przestrzeni między płucami a klatką piersiową (wysięk opłucnowy);
- pacjent jest odwodniony lub ma zaburzenia prowadzące do odwodnienia (np. wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej).

Po leczeniu metotreksatem może dojść do nawrotu zapalenia skóry wywołanego radioterapią (popromienne zapalenie skóry) lub oparzeniem słonecznym (reakcja z przypomnienia).

U pacjentów otrzymujących metotreksat w niskiej dawce może nastąpić powiększenie węzłów chłonnych (chłoniak). W takim przypadku leczenie należy zakończyć.

Podczas leczenia metotreksatem notowano przypadki ostrego krwawienia z płuc u pacjentów z zasadniczą chorobą reumatologiczną. Jeśli u pacjenta wystąpi krwioplucie, czyli odkrztuszenie wydzieliny z krwią, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Działaniem niepożądanym leku Jylamvo może być biegunka, która wymaga przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia biegunki należy poradzić się lekarza.

U pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących metotreksat zgłaszano występowanie pewnych zaburzeń mózgu (encefalopatia/leukoencefalopatia). Nie można wykluczyć takich działań niepożądanych, gdy metotreksat stosowany jest w leczeniu innych chorób.

W czasie leczenia metotreksatem mogą nasilić się łuszczycowe zmiany skórne, jeśli pacjent jest naświetlany promieniowaniem UV.

Metotreksat na pewien czas zaburza wytwarzanie nasienia i komórek jajowych. Metotreksat może powodować poronienie i ciężkie wady wrodzone. Pacjenci lub pacjentki i ich partnerki lub partnerzy powinni unikać poczęcia dziecka w czasie przyjmowania metotreksatu i co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia metotreksatem. Patrz także punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

Zalecane badania kontrolne i środki ostrożności

Mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane nawet wówczas, gdy metotreksat stosowany jest w małych dawkach. Lekarz prowadzący musi wykonać badania diagnostyczne i laboratoryjne w celu możliwie najwcześniejszego wykrycia tych działań.

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wykonać badania krwi, aby sprawdzić działanie nerek i wątroby. Prawdopodobnie wykonane będzie również prześwietlenie klatki piersiowej. Mogą zostać wykonane inne badania przed i po zakończeniu leczenia. Nie zapominać o zgłaszaniu się na wszystkie wyznaczone badania krwi.

Jeśli wyniki któregokolwiek z tych badań będą nieprawidłowe, leczenie nie zostanie wznowione dopóki wszystkie wartości nie powrócą do normy.

Dzieci, młodzież i osoby w podeszłym wieku

Stosowanie metotreksatu u dzieci, młodzieży i osób w podeszłym wieku powinno być szczególnie uważnie kontrolowane przez lekarza, aby możliwe było szybkie wykrycie istotnych działań niepożądanych.

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ze względu na niewystarczające doświadczenie dotyczące tej grupy wiekowej.

Jylamvo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, włącznie z lekami wydawanymi bez recepty i lekami ziołowymi lub naturalnymi.

Należy pamiętać o poinformowaniu lekarza o stosowaniu leku Jylamvo, jeśli w trakcie leczenia przepisano pacjentowi inny lek.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o stosowaniu następujących leków:

- innych leków stosowanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub łuszczycy, takich jak leflunomid, azatiopryna (stosowana także w profilaktyce odrzucenia przeszczepu po przeszczepieniu narządu), sulfasalazyna (stosowana także w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego)
- cyklosporyny (w celu immunosupresji)
- niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów (leków przeciwbólowych i/lub przeciwzapalnych, takich jak kwas acetylosalicylowy, diklofenak i ibuprofen lub pirazol)
- szczepionek zawierających żywe drobnoustroje
- leków moczopędnych zmniejszających retencję płynów
- leków obniżających poziom cukru we krwi takich jak metformina
- retinoidów (stosowanych w leczeniu łuszczycy i innych chorób skóry)
- leków przeciwpadaczkowych (zapobiegających napadom drgawkowym)
- barbituranów (leków nasennych)

- leków uspokajających
- doustnych leków antykoncepcyjnych
- probenecydu (stosowanego w dniu moczanowej)
- antybiotyków
- pirymetaminy (stosowanej w leczeniu i profilaktyce malarii)
- preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy
- inhibitorów pompy protonowej (stosowanych w leczeniu zgagi, choroby wrzodowej i niektórych innych dolegliwości żołądkowych)
- teofiliny (stosowanej w zaburzeniach oddychania)
- merkaptopuryny (stosowanej w leczeniu pewnych rodzajów białaczki)
- leków przeciwnowotworowych (takich jak doksorubicyna i prokarbazyna w trakcie wysokodawkowej terapii metotreksatem)

Stosowanie leku Jylamvo z jedzeniem, pić i alkoholem

Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Po przyjęciu dawki należy wypić trochę wody i połknąć ją, aby mieć pewność, że dawka została przyjęta w całości i nie ma żadnych pozostałości metotreksatu w jamie ustnej. Podczas leczenia lekiem Jylamvo nie wolno pić alkoholu, a także należy unikać spożywania nadmiernej ilości kawy, napojów zawierających kofeinę i czarnej herbaty liściastej. Podczas leczenia lekiem Jylamvo należy pić dużo płynów, ponieważ odwodnienie (zmniejszenie ilości wody w organizmie) może nasilić działania niepożądane metotreksatu.

Ciąża

Nie stosować leku Jylamvo, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz zalecił terapię onkologiczną. Metotreksat może spowodować wystąpienie wad wrodzonych, działać szkodliwie na nienarodzone dziecko lub wywołać poronienie. Jest związany z wadami czaszki, twarzy, serca i naczyń krwionośnych, mózgu i kończyn. Dlatego bardzo ważne jest, aby nie stosować metotreksatu u kobiet w ciąży ani u kobiet planujących ciążę, chyba że w terapii onkologicznej. W przypadku wskazań nieonkologicznych, przed rozpoczęciem leczenia u pacjentek w wieku rozrodczym należy wykluczyć możliwą ciążę, np. wykonując test ciążowy.

Nie wolno stosować leku Jylamvo jeżeli pacjentka planuje zajście w ciążę. Pacjentka powinna unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia metotreksatem oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Przez cały ten czas konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Jeśli jednak kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna zasięgnąć porady lekarza możliwie najszybciej. W razie zajścia w ciążę w trakcie leczenia uzyska poradę dotyczącą ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko w okresie leczenia.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna poradzić się lekarza, może skierować ją na specjalistyczną konsultację przed planowany rozpoczęciem leczenia.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia, ponieważ metotreksat przenika do mleka kobiecego. Jeśli lekarz uzna dalsze leczenie metotreksatem za bezwzględnie konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność mężczyzn

Dostępne dane nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad wrodzonych lub poronień, jeśli ojciec przyjmuje metotreksat w dawce niższej niż 30 mg (15 mg/ml)/tydzień. Nie można jednak całkowicie wykluczyć ryzyka oraz nie ma danych dotyczących większych dawek metotreksatu. Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Oznacza to, że lek może powodować zmiany genetyczne. Metotreksat może wpływać na wytwarzanie plemników i komórek jajowych, co wiąże się z możliwością wystąpienia wad wrodzonych.

Pacjent powinien unikać zapłodnienia partnerki i oddawania nasienia w trakcie leczenia metotreksatem

oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Ze względu na to, że metotreksat w wyższych dawkach często stosowanych w leczeniu nowotworów może powodować niepłodność i mutacje genetyczne, przed rozpoczęciem leczenia wskazane może być rozważenie przechowania nasienia przez mężczyzn leczonych dawkami metotreksatu większymi niż 30 mg (15 ml)/tydzień (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn



Ostrzeżenie: ten lek może wpływać na zdolność reagowania i prowadzenia pojazdów.

Podczas stosowania leku Jylamvo mogą wystąpić działania niepożądane wpływające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak uczucie zmęczenia lub zawroty głowy. W niektórych przypadkach mogą one zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie lub zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Jylamvo zawiera etylu parahydroksybenzoesan etylu (E 214) i metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219).

Etylu parahydroksybenzoesan etylu (E 214) i metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219) mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

3. Jak przyjmować lek Jylamvo

Lek Jylamvo powinni przepisywać wyłącznie lekarze dobrze znający jego właściwości i mechanizm działania.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niewłaściwe stosowanie leku Jylamvo może prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, a nawet zgonu.

Czas trwania leczenia określa lekarz prowadzący. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, ciężkiej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i ciężkiej łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów lekiem Jylamvo jest długotrwałe.

Zalecana dawka

Lekarz prowadzący zadecyduje, jaką dawkę leku Jylamvo powinien przyjmować pacjent, w zależności od leczonej choroby, stopnia jej ciężkości i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Należy ściśle przestrzegać zalecanej dawki i zaleceń lekarza dotyczących terminów przyjmowania leku.

Dawkowanie w chorobach reumatycznych i w chorobach skóry (RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i łuszczycy lub łuszczycowe zapalenie stawów)

Lek Jylamvo należy przyjmować **tylko raz w tygodniu**. Wspólnie z lekarzem należy wybrać najodpowiedniejszy dzień tygodnia, w którym przyjmowany będzie lek.

Dawkowanie u osób dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

Zwykle dawka początkowa to 7,5 mg (3,75 ml), raz w tygodniu

Dawkowanie w przypadku łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów:

Zwykle dawka początkowa to 7,5 mg (3,75 ml), raz w tygodniu

Lekarz może zwiększyć dawkę, jeżeli stosowana dawka nie jest skuteczna, ale dobrze tolerowana. Lekarz może dostosować dawkę do potrzeb pacjenta w oparciu o reakcje na leczenie i skutki uboczne.

Dawkowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)

Lekarz prowadzący określi, jaką dawkę i kiedy należy przyjmować w leczeniu danej choroby. Należy ściśle przestrzegać tej dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz obliczy wymaganą dawkę na podstawie powierzchni ciała dziecka (m^2), a dawkę wyraża się w mg/m^2

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek oraz obniżenie rezerwy kwasu foliowego u pacjentów w podeszłym wieku należy wybrać dla nich stosunkowo małą dawkę.

Jak przyjmować lek

W opakowaniu leku Jylamvo znajduje się butelka z lekiem zamknięta nakrętką, adapter do butelki i biała strzykawka dozująca. Lek należy zawsze podawać za pomocą strzykawki dołączonej do opakowania.

Jeśli lek podaje opiekun lub rodzic, powinien umyć ręce przed i po podaniu dawki. Rozlany płyn należy natychmiast wytrzeć. Dla ochrony należy używać rękawic jednorazowych w czasie podawania leku Jylamvo.

Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny mieć kontaktu z metotreksatem.

W przypadku kontaktu leku Jylamvo ze skórą, oczami lub nosem, należy skażone miejsce przemyć wodą z mydłem.

Lek Jylamvo jest przeznaczony do stosowania doustnego i dostępny jest w postaci gotowej do użycia.

Należy zwrócić uwagę na to, że roztwór doustny zawiera 2 mg metotreksatu w 1 mililitrze, a podziałka na strzykawce dozującej odmierza ilość w mililitrach, a nie w miligramach.

Metotreksat można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Po przyjęciu dawki należy wypić trochę wody i połknąć ją, aby mieć pewność, że dawka została przyjęta w całości i nie ma żadnych pozostałości metotreksatu w jamie ustnej.

W czasie stosowania leku należy postępować według poniższych instrukcji:

1. Włożyć rękawiczki jednorazowe przed podaniem.
2. Wstrząsnąć butelką.
3. Zdjąć nakrętkę z butelki i mocno wcisnąć adapter na górną część butelki.
4. Końcówkę strzykawki dozującej włożyć do otworu w adapterze.
5. Odwrócić butelkę do góry dnem.
6. POWOLI odciągnąć tłok strzykawki, aby pobrać lek z butelki do strzykawki, do momentu gdy NAJSZERSZA część białego tłoka zrówna się z czarnym znacznikiem wskazującym wymaganą dawkę. **NIE odmierzać do wąskiej końcówki tłoka.** Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, czynność należy powtarzać, dopóki pęcherzyki nie zostaną usunięte.
7. Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wyjąć strzykawkę z adaptera, trzymając ją za korpus, a nie za tłok.
8. Potwierdzić, że dawka w strzykawce jest prawidłowa.
9. Przed podaniem leku upewnić się, że pacjent siedzi prosto lub stoi.
10. Delikatnie umieścić końcówkę strzykawki w ustach pacjenta i skierować ją w stronę wewnętrznej powierzchni policzka.
11. Powoli i delikatnie wcisnąć tłok, aby wstrzyknąć lek na wewnętrzną część policzka. **NIE** wciskać tłoka zbyt mocno ani nie wstrzykiwać leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła ze względu na możliwość zadławienia. Należy delikatnie odciągnąć tłok do ustalonej pozycji aż zaskoczy na miejsce.
12. Wyjąć strzykawkę z ust pacjenta.

13. Poprosić pacjenta, aby połknął lek, a następnie wypił trochę wody, upewniając się, że w ustach nie ma żadnych pozostałości leku.
14. Pozostawić adapter na butelce i zamknąć ją nakrętką. Upewnić się, że nakrętka jest szczelnie zamknięta.
15. Natychmiast po użyciu umyć strzykawkę bieżącą ciepłą wodą z mydłem i dobrze wypłukać. Należy przytrzymać strzykawkę pod wodą i kilka razy wcisnąć i odciągnąć tłok dopóki wszelkie ślady leku nie zostaną usunięte z wnętrza strzykawki włącznie z jej końcówką. Następnie należy rozdzielić tłok i korpus strzykawki i dokładnie umyć je ciepłą wodą z mydłem. Następnie należy je starannie wypłukać ZIMNĄ wodą i strząsnąć nadmiar wody przed wytarciem do sucha czystym ręcznikiem papierowym. Tłok i korpus strzykawki należy przechowywać w czystym suchym pojemniku z lekiem i powtórnie zmontować przed następnym użyciem. Wszystkie części strzykawki powinny być całkowicie suche zanim zostaną użyte do podania następnej dawki.

W przypadku każdej dawki należy powtórzyć opisane wyżej czynności zgodnie z instrukcją przekazaną przez lekarza lub farmaceutę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jylamvo

Należy stosować dawkę zaleconą przez lekarza prowadzącego. Nigdy nie wolno samodzielnie zmieniać dawki.

W razie podejrzenia, że pacjent przyjął zbyt dużą dawkę leku Jylamvo, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego. Lekarz zdecyduje, czy potrzebne jest jakiegokolwiek leczenie.

Przedawkowanie metotreksatu może wywołać ciężkie reakcje. Objawy przedawkowania mogą obejmować krwawienie, nietypowe osłabienie, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, czarne lub krwiste stolce, odkrztuszanie krwi lub krwawe wymioty treścią przypominającą fusy od kawy oraz oddawanie mniejszej ilości moczu. Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Pacjenci zgłaszający się do lekarza lub szpitala powinni zabrać ze sobą opakowanie leku. W przypadku przedawkowania odtrutką jest folinian wapnia.

Pominięcie przyjęcia leku Jylamvo

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować przyjmowanie zalecanej dawki leku. Należy zwrócić się do lekarza po poradę.

Przerwanie przyjmowania leku Jylamvo

Nie należy przerywać ani kończyć leczenia lekiem Jylamvo bez wcześniejszego uzgodnienia tego z lekarzem. W przypadku podejrzenia ciężkich działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi nagle świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub świąd (zwłaszcza obejmujące całe ciało).

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych:

- problemy z oddychaniem (do których zalicza się ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący

- kaszel, duszność, trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub gorączkę)
 - krwioplucie, czyli odkrztuszanie wydzieliny z krwią*
 - silne łuszczenie się skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze
 - nietypowe krwawienie (w tym także krwawe wymioty), wylewy podskórne (siniaki) lub krwawienie z nosa
 - nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej lub ciężka biegunka
 - owrzodzenie jamy ustnej
 - czarne lub smoliste stolce
 - krew w moczu lub kale
 - drobne czerwone plamki na skórze
 - gorączka, ból gardła, objawy grypopodobne
 - żółte zabarwienie skóry (żółtaczką) lub ciemne zabarwienie moczu
 - ból lub trudności w oddawaniu moczu
 - uczucie pragnienia i (lub) częste oddawanie moczu
 - drgawki (napady drgawkowe)
 - utrata przytomności
 - niewyraźne widzenie lub pogorszenie widzenia
 - ciężki zespół zmęczenia.
- *zgłaszane podczas stosowania metotreksatu u pacjentów z zasadniczą chorobą reumatologiczną

Zgłaszano także występowanie poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- brak apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, stan zapalny i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła
- podwyższone aktywności enzymów wątrobowych w badaniach krwi.

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):

- zakażenia
- zahamowanie wytwarzania komórek krwi ze zmniejszeniem liczby krwinek białych i (lub) krwinek czerwonych, i (lub) płytek krwi (leukocytopenia, niedokrwistość, trombocytopenia);
- ból głowy, męczliwość, senność
- zapalenie płuc z suchym kaszlem, dusznością i gorączką
- biegunka
- wysypka, zaczerwienienie i świąd skóry.

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób):

- chłoniak (zgrubienie na szyi, w pachwinie lub pod pachami z towarzyszącym bólem kręgosłupa, zmniejszeniem masy ciała lub potami nocnymi)
- ciężkie reakcje alergiczne
- cukrzyca
- depresja
- zawroty głowy, splątanie, drgawki
- uszkodzenie płuc
- owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego
- choroby wątroby, zmniejszenie ilości białek we krwi
- pokrzywka, nadwrażliwość skóry na silne światło, brązowe przebarwienia na skórze, wypadanie włosów, zwiększenie liczby guzków reumatycznych, półpasiec, bolesne zmiany łuszczykowe, powolne gojenie się ran
- bóle stawów lub mięśni, osteoporoza (zmniejszenie wytrzymałości kości)
- choroba nerek, zapalenie lub owrzodzenie pęcherza moczowego (z możliwością pojawienia się krwi w moczu), bolesne oddawanie moczu
- zapalenie i owrzodzenie pochwy.

Rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 osób):

- zaburzenia krwi charakteryzujące się występowaniem bardzo dużych krwinek czerwonych (niedokrwistość megaloblastyczna)
- wahania nastroju
- ograniczenie możliwości poruszania się, także ograniczone wyłącznie do lewej lub prawej strony ciała
- poważne zaburzenia widzenia
- zapalenie worka otaczającego serce, nagromadzenie płynu w worku osierdziowym
- niskie ciśnienie krwi, obecność zakrzepów krwi
- zapalenie migdałków, zatrzymanie oddychania, astma
- zapalenie trzustki, zapalenie przewodu pokarmowego, krwawe stolce, zapalenie dziąseł, niestrawność
- ostre zapalenie wątroby
- zmiana zabarwienia paznokci, trądzik, czerwone lub fioletowe plamki powstałe w wyniku krwawienia z naczyń krwionośnych
- nasilenie zmian łuszczykowych w trakcie fototerapii promieniami UV
- zmiany skórne przypominające oparzenie słoneczne lub zapalenie skóry po radioterapii
- złamania kości
- niewydolność nerek, zmniejszenie lub brak wytwarzania moczu, nieprawidłowe stężenie elektrolitów we krwi
- nieprawidłowe wytwarzanie nasienia, zaburzenia miesiączkowania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 osób):

- zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne
- poważne zaburzenia szpiku kostnego (niedokrwistość), powiększenie węzłów chłonnych
- zaburzenia limfoproliferacyjne (nadmierny wzrost białych krwinek)
- bezsenność
- ból, osłabienie mięśni, zmiana odczuwania smaku (metaliczny posmak w ustach), zapalenie błon otaczających mózg powodujące porażenie lub wymioty, mrowienie w rękach i nogach
- osłabienie ruchomości mięśni używanych podczas mówienia, problemy z mówieniem, zaburzenia komunikacji językowej, uczucie senności lub zmęczenia, splątanie (dezorientacja), nietypowe odczucia w głowie, obrzęk mózgu, dzwonięcie w uszach
- zaczerwienienie oczu, uszkodzenie siatkówki oka
- nagromadzenie płynu w płucach, zakażenia płuc
- wymioty krwią, ciężkie powikłania w obrębie przewodu pokarmowego
- niewydolność wątroby
- zakażenia wału paznokciowego u rąk, oddzielanie się paznokcia od jego podstawy, czyraki, rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych, uszkodzenie naczyń krwionośnych skóry, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych
- białko w moczu
- utrata popędu płciowego, zaburzenia erekcji, wydzielina z pochwy, niepłodność, powiększenie piersi u mężczyzn (ginekomastia)
- gorączka.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nieprawidłowe zmiany substancji białej w mózgu (leukoencefalopatia)
 - krwotoki
 - krwawienie z płuc*
 - uszkodzenie kości szczęki (wtórne do nadmiernego wzrostu białych krwinek).
- *notowane podczas stosowania metotreksatu u pacjentów z zasadniczą chorobą reumatologiczną.

Metotreksat może spowodować zmniejszenie liczby krwinek białych i w ten sposób osłabić mechanizmy obronne układu odpornościowego.

W przypadku zauważenia takich objawów zakażenia, jak gorączka i znaczne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia albo gorączka z miejscowymi objawami zakażenia, takimi jak ból lub zapalenie gardła, lub jamy ustnej albo problemy z oddawaniem moczu, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Wykonane zostaną badania krwi w celu sprawdzenia czy nie zmniejszyła się liczba krwinek białych (agranulocytoza). Ważne jest poinformowanie lekarza o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta.

Metotreksat może powodować ciężkie (czasami zagrażające życiu) działania niepożądane. Dlatego lekarz zaleci wykonanie badań w celu sprawdzenia, czy nie pojawiły się jakiegokolwiek zmiany we krwi (takie jak zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby płytek krwi, chłoniaki), nerkach lub wątrobie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jylamvo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce. Przypadkowe spożycie może mieć dla dzieci skutki śmiertelne.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce, aby zapobiec zepsuciu się leku i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.

Wyrzucić wszelkie pozostałości niezużytego leku po upływie 3 miesięcy od daty otwarcia po raz pierwszy.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi produktów cytotoksycznych – zapytać farmaceutę.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jylamvo

Substancją czynną leku jest metotreksat. Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metotreksatu.

Pozostałe składniki: makrogol 400, glicerol, aromat pomarańczowy, sukraloza, etylu parahydroksybenzoesan etylu (E 214) i metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219), kwas cytrynowy, cytrynian trisodowy, woda oczyszczona. Patrz punkt 2 „Jylamvo zawiera etylu parahydroksybenzoesan etylu (E 214) i metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)”.

Jak wygląda lek Jylamvo i co zawiera opakowanie

Jylamvo ma postać klarownego roztworu barwy żółtej. Dostępny jest w butelce ze szkła oranżowego zawierającej 60 ml roztworu i zamkniętej zakrętką z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dziecko. W każdym opakowaniu znajduje się jedna butelka, adapter do butelki i biała strzykawka dozująca.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Wasdell Packaging Ltd
Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8
Euroway Industrial Estate
Blagrove
Swindon
SN5 8YW
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2019

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW
POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji metotreksat, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W odniesieniu do interakcji metotreksatu i podtlenku azotu, zgłaszano przypadki neurotoksyczności po podaniu dooponowym. Należy uaktualnić punkt 4.5 ChPL dla produktów z co najmniej jednym wskazaniem onkologicznym, aby zmienić istniejące sformułowania dotyczące interakcji metotreksatu z podtlenkiem azotu.

Przypadki martwicy w miejscu wstrzyknięcia zostały zidentyfikowane i ocenione jako przyczynowo związane z zawierającymi metotreksat ampułko-strzykawkami napełnionymi i wstrzykiwaczami półautomatycznymi napełnionymi. Podmioty odpowiedzialne ampułko-strzykawkę i wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych zawierających metotreksat są proszone o uaktualnienie punktu 4.8 ChPL w celu uwzględnienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia. Odpowiednio należy uaktualnić ulotkę dołączoną do opakowania.

Należy uaktualnić punkt 2 Ulotki dołączonej do opakowania produktów z co najmniej jednym wskazaniem onkologicznym, aby zmienić istniejące sformułowania dotyczące interakcji metotreksatu z podtlenkiem azotu.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji metotreksat, komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną metotreksat pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.