

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jylamvo 2 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje methotrexatum 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg methylparabenu (ve formě sodné soli) a 0,2 mg ethylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jylamvo je určen k použití v těchto indikacích:

U revmatologických a dermatologických onemocnění

- aktivní revmatoidní artritida u dospělých pacientů;
- polyartritické formy aktivní, závažné juvenilní idiopatické artritidy (JIA) u dospívajících a dětí ve věku od 3 let v případě nedostatečné reakce na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID);
- závažná refrakterní invalidizující psoriáza, která nereaguje dostatečně na jiný druh léčby, jako je fototerapie, léčba psoraleny, ultrafialovým zářením A (PUVA) a retinoidy, a závažná psoriatická artritida u dospělých pacientů.

V onkologii

- udržovací léčba u akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Methotrexát smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají odborné znalosti ohledně používání methotrexátu a jsou si plně vědomi rizik léčby methotrexátem.

Dávkování

Revmatologická a dermatologická onemocnění

#### **Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku Jylamvo (methotrexát)**

Při léčbě revmatologických nebo kožních onemocnění se přípravek Jylamvo (methotrexát) **musí užívat pouze jednou týdně**. Chyby v dávkování přípravku Jylamvo (methotrexát) mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně úmrtí. Přečtěte si tento bod souhrnu údajů o přípravku velmi pozorně.

Předepisující lékař musí zajistit, že pacienti nebo jejich pečovatelé budou schopni dodržovat režim dávkování jednou týdně.

Předepisující lékař musí na předpisu uvést den, kdy se má přípravek užívat.

Dávka methotrexátu a délka léčby se stanovuje individuálně na základě klinického obrazu onemocnění u pacienta a snášenlivosti léčivého přípravku. Léčba aktivní revmatoidní artritidy, závažné juvenilní idiopatické artritidy, závažné psoriázy a závažné psoriatické artritidy představuje dlouhodobou léčbu.

Týdenní dávka 25 mg (12,5 ml) se nemá překračovat. Dávky překračující 20 mg (10 ml) za týden mohou být spojeny s výrazným zvýšením toxicity, zejména s útlumem funkce kostní dřeně.

Kromě toho je indikováno souběžné podávání kyseliny listové v dávce 5 mg dvakrát týdně (mimo den, kdy se podává methotrexát).

#### *Dávkování u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou*

Doporučená počáteční dávka je 7,5 mg (3,75 ml) methotrexátu jednou týdně.

V závislosti na individuální aktivitě onemocnění a snášenlivosti u pacienta je možné dávku postupně zvyšovat o 2,5 mg (1,25 ml) týdně.

Odpověď na léčbu lze očekávat přibližně po 4–8 týdnech.

Poté, co je dosaženo zamýšleného účinku léčby, je nutné dávku postupně snižovat až k nejnižší možné účinné udržovací dávce.

Po přerušení léčby může dojít k opakovanému výskytu symptomů.

#### *Dávkování u dětí a dospívajících s polyartritickými formami juvenilní idiopatické artritidy*

Pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou mají být vždy odesláni na revmatologické pracoviště s oddělením, které se specializuje na léčbu dětí/dospívajících.

Doporučená dávka je 10–15 mg (5–7,5 ml)/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (body surface area, BSA) za týden. V případech refrakterních na léčbu lze týdenní dávku zvýšit na 20 mg (10 ml)/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla za týden. Pokud dojde ke zvýšení dávky, je indikováno častější sledování pacienta.

#### *Dávkování u dospělých se závažnými formami psoriázy a dospělých s psoriatickou artritidou*

Jeden týden před zahájením léčby se doporučuje podat zkušební dávku ve výši 2,5–5 mg (1,25–2,5 ml), aby se zjistilo, zda nedochází k časným nežádoucím účinkům.

Pokud jsou o týden později příslušné laboratorní testy normální, může být léčba zahájena. Doporučená počáteční dávka je 7,5 mg (3,75 ml) methotrexátu jednou týdně. Dávka se zvyšuje postupně, obecně by však neměla být překročena týdenní dávka 25 mg methotrexátu. Obvyklá dávka je 10–25 mg (5–12,5 ml) jednou týdně. Dávky přesahující 20 mg (10 ml) za týden mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zejména se supresí kostní dřeně.

Obecně lze odpověď na léčbu očekávat přibližně po 4–8 týdnech. Poté, co je dosaženo zamýšleného účinku léčby, je nutné dávku postupně snižovat až k nejnižší možné účinné udržovací dávce.

#### Onkologie

##### *Dávkování u akutní lymfoblastické leukemie*

Methotrexát v nízkých dávkách se používá jako udržovací léčba akutní lymfoblastické leukemie u dětí od 3 let, dospívajících a dospělých v rámci komplexních léčebných protokolů v kombinaci s dalšími cytostatiky. Léčba má probíhat podle současných terapeutických protokolů.

Běžně přijímané jednotlivé dávky se pohybují v rozmezí od 20 do 40 mg (10–20 ml)/m<sup>2</sup> plochy

povrchu těla.

Podává-li se methotrexát v rámci chemoterapie v kombinaci s jinými léčivy, je při stanovení dávky nutné vzít v úvahu možné překrývání toxicity s dalšími složkami léčivého přípravku.

Vyšší dávky je nutné podávat parenterálně.

#### *Pediatrická populace*

U dětí je nutné methotrexát používat s opatrností. Léčba se musí řídit současnými zveřejněnými léčebnými protokoly pro děti (viz bod 4.4).

Dávky se obvykle řídí plochou povrchu pacientova těla a udržovací léčba je dlouhodobá.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Methotrexát se má u pacientů s poruchou funkce ledvin používat s opatrností (viz bod 4.4).

Dávku je u pacientů s revmatoidní artritidou, juvenilní artritidou, psoriázou a psoriatickou artritidou nutné upravit následujícím způsobem. U onkologických indikací se uplatní také doporučení obsažená ve zveřejněných protokolech.

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>% dávky, které má být podáno</b>
>60	100
30-59	50
<30	přípravek Jylamvo se nesmí podávat

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů se závažným stávajícím nebo předchozím onemocněním jater, zejména pokud je důsledkem konzumace alkoholu, se má methotrexát podávat pouze s maximální opatrností, pokud vůbec. Pokud jsou hodnoty bilirubinu vyšší než 5 mg/dl (85,5 μmol/l), je podávání methotrexátu kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

##### *Pediatrická populace*

Použití u dětí mladších 3 let se nedoporučuje, protože u této skupiny pacientů není dostatek údajů o účinnosti a bezpečnosti.

##### *Starší osoby*

U starších osob (nad 65 let) je nutné v důsledku omezené funkce jater a ledvin a také vzhledem k nízkým zásobám kyseliny listové, které se objevují ve vyšším věku, zvážit snížení dávky. Kromě toho se doporučuje pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví časné známky toxicity (viz body 4.4, 4.5, 4.8 a 5.2).

##### *Pacienti s patologickým nahromaděním tekutin (pleurálním výpotkem, ascitem)*

Jelikož u pacientů s patologickým nahromaděním tekutin může dojít ke čtyřnásobnému prodloužení poločasů eliminace methotrexátu, může být nutné snížit jeho dávku a v některých případech i léčbu ukončit (viz body 4.4 a 5.2). O míře snížení dávky se musí rozhodovat individuálně.

#### Způsob podání

Přípravek Jylamvo je určen pouze k perorálnímu podání.

Tento léčivý přípravek je možné užívat s jídlem nebo bez něj.

Roztok je připraven k okamžitému použití. Je nutné jej spolknout s trochou vody, aby v ústech nezůstaly žádné zbytky léčiva.

K přesnému odměření předepsané dávky je k dispozici 10ml perorální dávkovací stříkačka (viz příbalová informace).

V případě neúčinnosti perorálního způsobu podání je indikován přechod na parenterální podání přípravku. Methotrexát lze v tomto případě podat intramuskulárně nebo subkutánně, přičemž tento způsob podání se doporučuje u pacientů s nedostatečným vstřebáváním perorální formy methotrexátu nebo u pacientů, kteří špatně tolerují methotrexát podávaný perorálně.

#### 4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- porucha funkce jater (hladina bilirubinu > 5 mg/dl [85,5 μmol/l], viz bod 4.2)
- abúzus alkoholu
- závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min., viz bod 4.2)
- preexistující poruchy krvetvorby jako hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie
- imunodeficience
- závažné, akutní nebo chronické infekce jako tuberkulóza a HIV
- stomatitida, afty v dutině ústní a známá aktivní vředová choroba gastroduodenální
- kojení (viz bod 4.6)
- současné očkování živou vakcínou

Dále pro neonkologické indikace

- těhotenství (viz bod 4.6)

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

**Perorální roztok obsahuje v jednom ml roztoku 2 mg methotrexátu; značení na dávkovací stříkačce je udáváno v ml, nikoli v mg. Je nutné dávat pozor na to, aby byl předepsán správný objem podávané dávky.** Pacienty s revmatologickými nebo dermatologickými nemocemi je nutné jasně informovat o tom, že léčebnou dávku je nutné užívat jednou týdně, nikoli denně. Nesprávné užívání methotrexátu může vést k závažným, či dokonce k fatálním nežádoucím účinkům. Zdravotnickým pracovníkům a pacientům je nutné dát v tomto směru jasné pokyny.

Předepisující lékař musí na předpisu uvést den, kdy se má přípravek užívat.

Předepisující lékař se musí ubezpečit, že pacienti vědí, že se přípravek Jylamvo (methotrexát) smí užívat jen jednou týdně.

Pacienti musí být poučeni o důležitosti dodržování dávkování jednou týdně.

Pacienty je nutné v průběhu léčby řádně sledovat, aby bylo možné zjistit známky případných toxických účinků nebo nežádoucích účinků a vyhodnotit je s minimální časovou prodlevou.

Proto je nutné, aby methotrexát podával pouze lékař, který má znalosti a zkušenosti s léčbou antimetabolity, nebo aby na jeho podávání dohlížel.

Obzvláště přísně je nutné sledovat pacienty po předchozí radioterapii (zejména v oblasti pánve), s funkční poruchou krvetvorby (např. po předchozí radioterapii nebo chemoterapii), ve špatném celkovém stavu a také pacienty v pokročilém věku a velmi malé děti.

Vzhledem k možnému výskytu závažných či dokonce fatálních toxických reakcí musí ošetřující lékař pacienta důkladně poučit o příslušných rizicích (včetně časných známek a symptomů toxicity) a doporučit mu příslušná bezpečnostní opatření. Pacienti musí být informováni o tom, že se musejí urychleně obrátit na lékaře, pokud se u nich objeví jakékoli příznaky předávkování, a že je nutné tyto symptomy sledovat (mj. na základě pravidelných laboratorních testů).

Dávky překračující 20 mg (10 ml) za týden mohou být spojeny s výrazným zvýšením toxicity, zejména s útlumem funkce kostní dřeně.

Vzhledem ke zpomalenému vylučování methotrexátu u pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné tyto pacienty léčit se zvláštní opatrností a pouze malými dávkami (viz bod 4.2).

Pokud je bezpodmínečně nutné používat methotrexát u pacientů se závažným onemocněním jater, zejména je-li spojeno s užíváním alkoholu, je nutné jej používat s maximální opatrností.

#### Fertilita

Methotrexát může mít u člověka při podávání a v krátkém období po jeho ukončení negativní vliv na fertilitu a vést k oligospermii, menstruační dysfunkci a amenoree, a tak ovlivnit spermatogenezi a oogenezi během období podávání léku. Zdá se, že tyto účinky jsou po skončení léčby reverzibilní.

#### Teratogenita – reprodukční riziko

Methotrexát způsobuje u člověka embryotoxicitu, potrat a malformaci plodu. Proto je nutné s ženami ve fertilním věku probrat možné účinky tohoto přípravku na reprodukci, samovolný potrat a vrozené malformace (viz bod 4.6).

U neonkologických indikací musí být potvrzena absence těhotenství dříve, než je přípravek Jylamvo podán. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, je nutné bránit početí účinnou antikoncepcí v průběhu léčby a nejméně šest měsíců poté.

Pro doporučení o antikoncepci pro muže, viz bod 4.6.

#### Doporučená vyšetření a bezpečnostní opatření

##### *Před zahájením léčby nebo před pokračováním v léčbě po období remise*

Krevní obraz včetně diferenciálního počtu a počtu trombocytů, hodnoty jaterních enzymů, bilirubin, albumin v séru, RTG vyšetření hrudníku a vyšetření funkce ledvin. V klinicky indikovaných případech je nutné vyloučit tuberkulózu a hepatitidu B a C.

##### *V průběhu léčby*

V prvních dvou týdnech léčby je nutné vyšetření provádět každý týden, další měsíc každé dva týdny. V dalších šesti měsících se vyšetření v závislosti na počtu leukocytů a stabilitě pacienta provádějí alespoň jednou měsíčně a poté každé tři měsíce.

Při zvýšení dávky je nutné zvážit nutnost častějšího sledování pacienta. Časné známky toxicity je nutné sledovat v kratších intervalech zejména u starších pacientů (viz bod 4.2).

- Vyšetření ústní dutiny a hrdla na změny v oblasti sliznic.
- Kompletní krevní obraz s diferenciálním počtem a počtem trombocytů. K útlumu krvetvorby v důsledku působení methotrexátu může dojít náhle i při užívání podle všeho bezpečných dávek. Každé významné snížení počtu leukocytů nebo trombocytů je indikací k okamžitému ukončení léčby a poskytnutí vhodné podpůrné terapie. Pacienty je nutné informovat o tom, že svému lékaři musejí hlásit všechny známky a symptomy, které by ukazovaly na infekci. U pacientů, kteří současně užívají hematotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid), je nutné pečlivě sledovat krevní obraz a počet trombocytů.
- Vyšetření funkce jater  
Léčba nemá být zahájena nebo má být přerušena, pokud přetrvávají nebo jsou významné abnormality v testech jaterních funkcí, jiných neinvazivních vyšetřeních jaterní fibrózy nebo v jaterní biopsii.

U pacientů bylo hlášeno přechodné zvýšení hladin aminotransferáz na dvoj- až trojnásobek horní hranice normy s četností 13–20 %. Přetrvávající zvýšení hladin jaterních enzymů a/nebo pokles hladiny sérového albuminu může svědčit o závažné hepatotoxicitě. V případě přetrvávajícího zvýšení hladin jaterních enzymů je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby.

Histologickým změnám, fibróze a vzácněji cirhóze jater nemusí předcházet abnormální jaterní funkční testy. U cirhózy se vyskytují případy, kdy jsou hladiny aminotransferáz normální. Proto se kromě testů jaterních funkcí mají zvážit i neinvazivní diagnostické metody pro sledování stavu jater. V jednotlivých případech je třeba zvážit provedení jaterní biopsie s ohledem na komorbiditu pacienta, anamnézu a rizika spojená s biopsií. Mezi rizikové faktory hepatotoxicity patří nadměrná konzumace alkoholu v minulosti, trvalé zvýšení hladin jaterních enzymů, onemocnění jater v anamnéze, dědičné poruchy jater v rodině, diabetes mellitus, obezita a předchozí kontakt s hepatotoxickými léky nebo chemickými látkami a dlouhodobá léčba methotrexátem.

Během léčby methotrexátem nemají být podávány jiné hepatotoxické léky, pokud to není jednoznačně nezbytné. Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu (viz body 4.3 a 4.5). U pacientů, kteří současně užívají jiné hepatotoxické léky, je třeba pečlivěji sledovat hladiny jaterních enzymů.

Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u pacientů s diabetem mellitem závislým na inzulínu, protože v ojedinělých případech se během léčby methotrexátem vyvinula jaterní cirhóza bez zvýšení hladin aminotransferáz.

- Funkci ledvin je nutné sledovat na základě vyšetření renálních funkcí a analýzy moči. V případě zvýšené hladiny sérového kreatininu je nutné dávku methotrexátu snížit. Pokud je clearance kreatininu menší než 30 ml/min., nelze léčbu methotrexátem podávat (viz body 4.2 a 4.3).

Léčba středně vysokými a vysokými dávkami methotrexátu se nemá zahajovat, pokud jsou hodnoty pH moči nižší než 7,0. Zásaditost moči je nutné alespoň po dobu prvních 24 hodin po zahájení léčby methotrexátem sledovat na základě opakovaného vyšetření jejího pH (hodnoty minimálně 6,8).

- Vyšetření dýchacího systému - u pacientů je v případě nutnosti zapotřebí sledovat výskyt symptomů poruchy plicních funkcí a provádět u nich funkční vyšetření plic. Plicní symptomy (především suchý, neproduktivní kašel) nebo nespecifická pneumonitida, která se vyskytuje při léčbě methotrexátem, mohou být příznakem potenciálně nebezpečného poškození plic a vyžadují ukončení léčby a pečlivé sledování pacienta. Přestože se klinický obraz liší, pacienti s plicními onemocněními vyvolanými methotrexátem mají obvykle horečku, kašel, dyspnoe nebo hypoxemii. K vyloučení infekce je nutné provést rentgenové vyšetření plic. Může se vyskytnout akutní nebo chronický intersticiální zápal plic, často spojený s krevní eozinofilií, přičemž hlášena byla i úmrtí. Pacienty je třeba informovat o riziku pneumonie a poučit je, že pokud u nich dojde k rozvoji přetrvávajícího kašle nebo dyspnoe, mají okamžitě kontaktovat ošetřujícího lékaře.

Kromě toho byla při užívání methotrexátu v revmatologických a souvisejících indikacích hlášena plicní alveolární hemoragie. Tato příhoda může být také provázena vaskulitidou a dalšími komorbiditami. Při podezření na plicní alveolární hemoragii je třeba zvážit okamžité vyšetření k potvrzení diagnózy.

U pacientů s plicními příznaky je třeba léčbu methotrexátem ukončit a okamžitě provést vyšetření (včetně rentgenu plic) k vyloučení infekce a nádorových onemocnění. Pokud existuje podezření na to, že má pacient plicní chorobu vyvolanou methotrexátem, je třeba zahájit léčbu kortikosteroidy a léčbu methotrexátem znovu nezahajovat.

Plicní příznaky vyžadují rychlou diagnózu a ukončení léčby methotrexátem. Plicní onemocnění jako např. pneumonitida se mohou objevit akutně kdykoli v průběhu léčby, nejsou vždy plně reverzibilní a byla pozorována při jakékoli dávce (včetně nízkých dávek 7,5 mg (3,75 ml)/týden).

V souvislosti s léčbou methotrexátem se mohou vyskytnout potenciálně fatální oportunní infekce včetně pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jiroveci*. Pokud pacient

vykazuje plicní příznaky, je třeba vzít v úvahu možnost pneumonie způsobené tímto patogenem.

U pacientů s omezenou funkcí plic je nutné dbát zvláštní opatrnosti.

V přítomnosti inaktivních, chronických infekcí (např. herpes zoster, tuberkulózy, hepatitidy B nebo C) je vzhledem k jejich možné aktivaci třeba postupovat obzvláště opatrně.

#### Porucha renálních funkcí a pacienti ohrožení poruchou funkce ledvin

Jelikož se methotrexát vylučuje především ledvinami, lze u pacientů s poruchou renálních funkcí očekávat jeho vyšší koncentrace, což může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků.

U pacientů s možnou poruchou funkce ledvin (např. u starších pacientů) je nutné funkci ledvin sledovat v kratších intervalech. To platí především při souběžném podávání léčivých přípravků, které ovlivňují eliminaci methotrexátu či mohou způsobit poškození ledvin (např. nesteroidní protizánětlivé léky) nebo které mohou vést k poruše krvevorbny.

Jsou-li u pacienta přítomny rizikové faktory, jako je např. porucha renálních funkcí, včetně lehké poruchy funkce ledvin, podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) se nedoporučuje.

Toxicitu methotrexátu může zvyšovat i dehydratace.

(Viz sledování renálních funkcí.)

#### Imunitní systém

Vzhledem ke svému účinku na imunitní systém může methotrexát snižovat odpověď na očkování a narušovat výsledky imunologických testů. Současná imunizace živými vakcínami se nesmí provádět.

#### Maligní lymfomy

U pacientů, kterým je podáván methotrexát v nízkých dávkách, se mohou vyskytnout maligní lymfomy. V těchto případech musí být léčba methotrexátem ukončena. Pokud nedojde k samovolné regresi lymfomu, je nutné zahájit cytotoxickou léčbu.

#### Pleurální výpotek nebo ascites

Před zahájením léčby methotrexátem je nutné provést drenáž pleurálního výpotku a ascitu (viz bod 4.2).

#### Stavy vedoucí k dehydrataci, jako je zvracení, průjem nebo stomatitida

Stavy vedoucí k dehydrataci, jako je zvracení, průjem nebo stomatitida, mohou v důsledku zvýšené hladiny léčivé látky zvyšovat toxicitu methotrexátu. V tomto případě je až do ústupu symptomů nutné léčbu methotrexátem přerušit.

Je důležité, aby byla do 48 hodin po zahájení terapie zjištěna případná vyšší hladina léčivé látky, jinak může dojít k ireverzibilní toxicitě methotrexátu.

Známkami toxického účinku může být průjem a ulcerativní stomatitida, které vyžadují ukončení léčby, jinak může dojít k hemoragické enteritidě a úmrtí v důsledku perforace střev. Pokud dojde k rozvoji hematemeze nebo k vylučování černé stolice či k výskytu krve ve stolici, je třeba léčbu methotrexátem ukončit.

#### Suplementace kyseliny listové

Rozvoj akutní toxicity methotrexátu u pacientů si může vyžádat léčbu kyselinou folinovou. U pacientů s revmatoidní artritidou nebo psoriázou může vést podávání kyseliny listové nebo kyseliny folinové ke snížení toxicity methotrexátu jako např. gastrointestinálních symptomů, stomatitidy, alopecie a zvýšené hladiny jaterních enzymů.

Před zahájením podávání kyseliny listové se doporučuje zkontrolovat hladinu vitamínu B12, zejména u osob starších 50 let, protože užívání kyseliny listové může maskovat nedostatek vitamínu B12.

#### Vitaminové přípravky

Vitaminové přípravky nebo jiné produkty obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou snižovat účinnost methotrexátu (viz body 4.2 a 4.5).



### Dermatitida a spálení sluncem

Radiační dermatitida a spálení sluncem se můžou po podání methotrexátu objevit znovu (tzv. „recall“ dermatitida). Při současném působení UV záření a podávání methotrexátu může dojít ke zhoršení psoriatických lézí.

### Kožní toxicita

Po podání jednorázové nebo opakovaných dávek methotrexátu byly hlášeny závažné, v některých případech fatální kožní reakce, včetně toxické epidermální nekrolýzy (Lyellova syndromu) nebo Stevensova-Johnsonova syndromu.

### Encefalopatie/leukoencefalopatie

Vzhledem k tomu, že u pacientů s nádorovými onemocněními léčených methotrexátem došlo k výskytu encefalopatie/leukoencefalopatie, nelze její výskyt vyloučit ani u pacientů s jinými než nádorovými indikacemi.

### Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů užívajících methotrexát byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to zejména při kombinaci s jinými imunosupresivy. PML může být fatální a má se vzít v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým výskytem nebo zhoršením neurologických příznaků.

### Varování ohledně pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje sodnou sůl methylparabenu (E 219) a ethylparaben (E 214). Tyto látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U pacientů léčených nízkými dávkami methotrexátu, zejména u pacientů s poruchou renálních funkcí, je nutné zvažovat riziko interakcí mezi nesteroidními protizánětlivými léčivy (NSAID) a methotrexátem. Je-li nutné užít kombinovanou léčbu, je zapotřebí sledovat krevní obraz a renální funkce. Pokud jsou pacientům podány nesteroidní protizánětlivé léky a methotrexát v průběhu 24 hodin, je nutné je pečlivě sledovat, protože to u nich může vést k vzestupu plazmatické hladiny methotrexátu a ke zvýšení jeho toxicity. Ve studiích se zvířaty bylo prokázáno, že podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv, včetně kyseliny salicylové, vede k omezené tubulární sekreci methotrexátu a tím ke zvýšení jeho toxických účinků. V klinických studiích, v nichž se nesteroidní protizánětlivé léky a kyselina salicylová podávaly pacientům s revmatoidní artritidou jako adjuvantní terapie, nebyl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Léčba revmatoidní artritidy těmito látkami může v průběhu léčby methotrexátem v nízkých dávkách pokračovat, avšak pouze za současného pečlivého sledování ze strany lékaře.

U pacientů, kteří v průběhu léčby methotrexátem užívají potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin a retinoidy), je nutné pečlivě sledovat, zda se u nich neprojeví známky zvýšené hepatotoxicity. Během léčby methotrexátem je třeba se vyhnout konzumaci alkoholu (viz bod 4.4). Pravidelná konzumace alkoholu a podávání dalších hepatotoxických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost výskytu hepatotoxických nežádoucích účinků methotrexátu.

Podávání dalších hematotoxických léčivých přípravků (např. metamizolu) zvyšuje pravděpodobnost výskytu závažných hematotoxických nežádoucích účinků methotrexátu.

Je nutné dbát na možnost farmakokinetických interakcí mezi methotrexátem, antikonvulzivou (snížená hladina methotrexátu v séru) a fluoruracilem (zvýšený poločas eliminace fluoruracilu).

Salicyláty, fenylobutazon, difenylhydantoin (= fenytoin), barbituráty, trankvilizéry, perorální antikoncepce, tetracykliny, amidopyrinové deriváty, sulfonamidy, thiazidová diuretika, perorální antidiabetika, doxorubicin a kyselina p-aminobenzoová vytlačují methotrexát z vazby na sérový albumin, čímž zvyšují jeho biologickou dostupnost a tím i toxicitu (nepřímé zvýšení dávky).

Probenecid a slabé organické kyseliny mohou vést také ke snížení tubulární sekrece methotrexátu a tak podobným způsobem k nepřímému zvýšení jeho dávky.

Antibiotika, jako jsou peniciliny, glykopeptidy, sulfonamidy, ciprofloxacin a cefalotin, mohou v jednotlivých případech snižovat renální clearance methotrexátu, takže může docházet ke zvýšení jeho koncentrace v séru, což je doprovázeno hematologickou a gastrointestinální toxicitou. Perorální antibiotika jako např. tetracykliny, chloramfenikol a neabsorbovatelná širokospektrá antibiotika mohou snižovat absorpci methotrexátu ve střevě nebo zasahovat na základě inhibice střevní flóry či suprese bakteriálního metabolismu do jeho enterohepatální cirkulace.

V případě (předchozí) léčby pomocí léčivých přípravků, které mohou mít nežádoucí vliv na kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimethoprim/sulfamethoxazol, chloramfenikol, pyrimethamin), je nutné zvažovat možnost výskytu poruch krvetvorby.

Souběžná léčba léčivými přípravky, které mohou způsobovat nedostatek kyseliny listové (např. sulfonamidy, trimethoprim/sulfamethoxazol), může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. Proto je nutné u pacientů s předchozím nedostatkem kyseliny listové dbát zvýšené opatrnosti.

Společné podávání léčivých přípravků obsahujících kyselinu folinovou nebo vitaminových přípravků s obsahem kyseliny listové či jejích derivátů může naopak účinnost methotrexátu snižovat.

Kombinované podávání methotrexátu a sulfasalazinu může zvyšovat účinek methotrexátu, protože sulfasalazin způsobuje inhibici syntézy kyseliny listové. To může vést k vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků, ačkoli v několika studiích to bylo pozorováno pouze u několika pacientů.

Cyklosporin může vést ke zvýšení účinnosti a toxicity methotrexátu. Existuje zde riziko nadměrné imunosuprese doprovázené rizikem lymfoproliferace, pokud jsou tyto dva přípravky užívány souběžně.

Použití oxidu dusného potencuje účinek methotrexátu na metabolismus folátů, což vede ke zvýšené toxicitě projevující se těžkou nepředvídatelnou myelosupresí a stomatitidou a v případě intratekálního podání k zvýšené závažné a nepředvídatelné neurotoxicitě. I když lze tento účinek omezit podáváním kalcium-folinátu, je třeba se vyhnout souběžnému používání oxidu dusného a methotrexátu.

Souběžné podávání inhibitorů protonové pumpy jako např. omeprazolu nebo pantoprazolu může vést k určitým interakcím: souběžné podávání methotrexátu a omeprazolu vede k opožděné renální eliminaci methotrexátu. V jednom případě, v němž se methotrexát podával spolu s pantoprazolem, došlo k inhibici renální eliminaci metabolitu 7-hydroxymethotrexátu a k výskytu myalgie a třesavky.

Aplikace prokarbazinu v průběhu léčby methotrexátem ve vysokých dávkách zvyšuje riziko zhoršení renálních funkcí.

V průběhu léčby methotrexátem je nutné se vyhnout nadměrné spotřebě nápojů s obsahem kofeinu a theofylinu (kávy, nápojů s obsahem kofeinu, černého čaje), jelikož možná interakce mezi methotrexátem a methylxantiny na adenosinových receptorech může snižovat účinek methotrexátu.

Kombinovaná léčba methotrexátem a leflunomidem může zvyšovat riziko výskytu pancytopenie.

Kombinovanou léčbu methotrexátem a imunomodulačními léčivými přípravky je nutné používat opatrně zejména v případě ortopedických operací, kde existuje vysoké riziko infekcí.

Cholestyramin může zvyšovat jinou než renální exkreci methotrexátu tím, že zasahuje do enterohepatálního oběhu.

Při užívání v kombinaci s jinými cytostatiky je nutné zvažovat možnost opožděné clearance methotrexátu.

Radioterapie aplikovaná v průběhu léčby methotrexátem může zvyšovat riziko nekrózy měkkých tkání nebo kostí.

Methotrexát může snižovat clearance theofylinu. Proto je nutné při souběžné léčbě methotrexátem sledovat hladinu theofylinu v séru.

Kombinovaná aplikace merkaptopurinu a methotrexátu může vést ke zvýšení biologické dostupnosti merkaptopurinu, možná v důsledku inhibice metabolismu merkaptopurinu.

Vzhledem k možným účinkům na imunitní systém může methotrexát vést k falešným výsledkům očkování a dalších vyšetření (imunologických postupů k posouzení imunitní reakce). V průběhu léčby methotrexátem je nutné se vyhnout souběžné imunizaci živými vakcínami (viz body 4.3 a 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy nesmějí v průběhu léčby methotrexátem otěhotnět a účinná antikoncepce musí být používána v průběhu této léčby a alespoň 6 měsíců po léčbě (viz bod 4.4). Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku poučeny o riziku malformací spojeném s methotrexátem a jakékoliv těhotenství musí být s jistotou vyloučeno vhodným způsobem, např. těhotenským testem. Během léčby je třeba podle klinické potřeby těhotenské testy opakovat (např. po vynechání antikoncepce). Pacientky ve fertilním věku musí být poučeny o předcházení a plánování těhotenství.

##### Antikoncepce u mužů

Není známo, zda je methotrexát přítomný ve spermatu. Ve studiích na zvířatech bylo dokázáno, že je methotrexát genotoxický, takže riziko genotoxického účinku na spermie nelze zcela vyloučit. Omezené klinické důkazy nenaznačují zvýšené riziko malformací nebo potratů po expozici otce nízké dávce methotrexátu (méně než 30 mg [15 ml]/týden). U vyšších dávek neexistují k odhadu rizik malformací nebo potratu po expozici otce dostatečné údaje.

Jako preventivní opatření se doporučuje, aby sexuálně aktivní pacienti nebo jejich partnerky používali během léčby pacienta a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby methotrexátem spolehlivou antikoncepci. Muži nesmí během léčby a 3 měsíce po vysazení methotrexátu darovat sperma.

##### Těhotenství

Methotrexát je v těhotenství u neonkologických indikací kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud dojde k otěhotnění během léčby methotrexátem nebo do 6 měsíců poté, musí být poskytnuta lékařská konzultace ohledně rizika škodlivých účinků na dítě souvisejících s léčbou a pomocí ultrasonografického vyšetření potvrdit normální vývoj plodu. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita, zejména v prvním trimestru (viz bod 5.3). Methotrexát má u člověka teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že způsobuje úmrtí plodu, potrat a/nebo vznik kongenitálních abnormalit (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, centrálního nervového systému a malformací končetin).

Methotrexát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem spontánních potratů, intrauterinní růstové retardace a kongenitálních malformací v případě expozice během těhotenství.

- Spontánní potraty byly hlášeny u 42,5 % těhotných žen podstupujících léčbu methotrexátem v nízkých dávkách (méně než 30 mg [15 ml]/týden), ve srovnání s hlášenou četností 22,5 % u pacientek se shodným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.
- Závažné vrozené vady se vyskytly u 6,6 % živě narozených dětí u žen podstupujících v těhotenství léčbu methotrexátem v nízkých dávkách (méně než 30 mg [15 ml]/týden), ve srovnání s přibližně 4 % živě narozených dětí u pacientek s odpovídající nemocí léčených jinými přípravky než methotrexátem.

Pro expozici methotrexátu během těhotenství v dávkách vyšších než 30 mg (15 ml)/týden není dostatek údajů, ale očekává se vyšší četnost spontánních potratů a kongenitálních malformací, zvláště

u dávek běžně užívaných v onkologických indikacích.

Pokud bylo podávání methotrexátu před početím ukončeno, byl průběh těhotenství normální.

Při použití v onkologických indikacích nemá být methotrexát podáván během těhotenství, zejména během prvního trimestru těhotenství. U každého případu je třeba jednotlivě zvážit přínos léčby oproti možným rizikům pro plod. Pokud je lék podáván během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během užívání methotrexátu, je třeba pacientku informovat o potenciálním riziku pro plod.

#### Kojení

Vzhledem k tomu, že methotrexát přechází do mateřského mléka a může mít u kojených dětí toxické účinky, je léčba tímto přípravkem v průběhu laktace kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud by bylo nutné v průběhu kojení užívat methotrexát, je nutné před zahájením léčby kojení přerušit.

#### Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snížit fertilitu. Bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje u člověka oligospermii, menstruační dysfunkci a amenoreu. Zdá se, že tyto účinky jsou po skončení léčby ve většině případů reverzibilní. V onkologických indikacích by ženy, které plánují otěhotnět, měly, pokud možno, navštívit před léčbou genetické poradní centrum a muži by si měli před zahájením léčby vyžádat informace o uchování spermatu, protože methotrexát může být ve vyšších dávkách genotoxický (viz bod 4.4).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Methotrexát má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože v průběhu léčby tímto přípravkem se mohou objevit poruchy centrálního nervového systému, jako je únava, záchvaty závratí nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Incidence a stupeň závažnosti nežádoucích účinků obecně závisí na podané dávce přípravku.

V rámci léčby novotvarů představuje dominantní toxický účinek methotrexátu omezující dávku myelosuprese a zánět sliznic. Závažnost těchto účinků závisí na dávce methotrexátu, způsobu aplikace a délce jejího trvání. Zánět sliznic se obvykle objevuje 3 až 7 dní po podání methotrexátu, leukopenie a trombocytopenie o několik dnů později. U pacientů s nepostiženými eliminačními mechanismy je myelosuprese a zánět sliznic obecně do 14 až 28 dnů reverzibilní.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky methotrexátu patří útlum kostní dřeně, plicní toxicita, hepatotoxicita, renální toxicita, neurotoxicita, tromboembolické příhody, anafylaktický šok a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Mezi nejčastěji (velmi často) pozorované nežádoucí účinky methotrexátu patří gastrointestinální poruchy (např. stomatitida, dyspepsie, bolest břicha, nauzea, ztráta chuti) a abnormální výsledky jaterních testů (např. zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), bilirubinu, alkalické fosfatázy). Dalšími (často) se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou leukopenie, anémie, trombocytopenie, bolest hlavy, únava, ospalost, pneumonie, intersticiální alveolitida / pneumonitida často spojená s eozinofilií, ulcerace v dutině ústní, průjem, exantém, erytém a pruritus.

Výskyt nežádoucích účinků a jejich závažnost závisí na dávce a frekvenci podávání methotrexátu. Avšak vzhledem k tomu, že se závažné nežádoucí účinky mohou objevit i při nízkých dávkách, je nutné, aby ošetřující lékař své pacienty pečlivě sledoval (viz bod 4.4).

Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní. Dojde-li k výskytu těchto nežádoucích účinků, má se buď snížit dávka, nebo ukončit léčba a zároveň se mají přijmout vhodná

protiopatření (viz bod 4.9). Léčba methotrexátem by měla znovu pokračovat jen velmi opatrně, po pečlivém zvážení její nezbytnosti, přičemž je nutné velmi pozorně sledovat, zda se znovu neobjeví známky toxicity.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků v tabulce je definována v souladu s třídami orgánových systémů MedDRA:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	-	infekce	oportunní infekce (někdy fatální)	herpes zoster	sepsis infekce vyvolané cytomegalovirem	nokardióza, histoplazmóza a kryptokoková mykóza, diseminovaný herpes simplex
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	-	-	Lymfom <sup>1</sup>	-	-	-
Poruchy krve a lymfatického systému	-	leukocytopenie, trombocytopenie, anémie	pancytopenie, agranulocytóza, poruchy krvetvorby	megaloblastická anémie	útlum kostní dřeně (se závažným průběhem), aplastická anémie, lymfoproliferativní poruchy <sup>2</sup> , eozinofilie, neutropenie, lymfadenopatie	hemoragie
Poruchy imunitního systému	-	-	alergické reakce, anafylaktický šok, horečka, zimnice	-	imunosuprese, alergická vaskulitida (závažný toxický symptom), hypogamaglobulinemie	-
Poruchy metabolismu a výživy	-	-	diabetes mellitus	-	-	-
Psychiatrické poruchy	-	-	deprese	výkyvy nálady	insomnie	-
Poruchy nervového systému	-	bolest hlavy, únava, ospalost	konvulze, závratě, zmatenost	hemiparéza, paréza	otok mozku, akutní aseptická meningitida s meningizmem (paralýza, zvracení), letargie, přechodná mírná kognitivní dysfunkce,	Encefalopatie/ leukoencefalopatie

					psychózy, afázie, bolest, svalová slabost, parestezie/hypestezie, změny chuti (kovová pachuť), podrážděnost, dysartrie, neobvyklé pocity v hlavě, tinitus	
Poruchy oka	-	-	-	závažné poruchy zraku	retinopatie, konjunktivitida	-
Srdeční poruchy	-	-	-	perikarditida, perikardiální výpotek, srdeční tamponáda	-	-
Cévní poruchy	-	-	-	tromboembolické reakce (včetně arteriální a cerebrální trombózy, tromboflebitidy, hluboké trombózy žil dolních končetin, trombózy retinální žíly, plicní embolie), hypotenze	-	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	-	intersticiální alveolitida/pneumon ie (může být fatální)	plicní fibróza	respirační paralýza, reakce podobné bronchiálnímu astmatu jako např. kašel, dyspnoe a patologické změny při funkčním vyšetření plic, faryngitida	pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jiroveci</i> a další plicní infekce, chronická obstrukční plicní nemoc, pleurální výpotek	plicní alveolární hemorag- ie <sup>3</sup>
Gastrointestinál ní poruchy	nechutenství, nauzea, zvracení, bolest břicha, zánět a ulcerace na sliznici dutiny ústní a v hrdle, stomatitida, dyspepsie	průjem	gastrointestináln í vředy a krvácení	pankreatitida, enteritida, malabsorpce, meléna, gingivitida	toxické megakolon, hemateméza	-
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšené jaterní enzymy (ALT [GPT], AST [GOT], alkalická fosfatáza a bilirubin)	-	jaterní steatóza, fibróza a cirhóza, snížení sérového albuminu	akutní hepatitida a hepatotoxicita	akutní degenerace jater, jaterní selhání, reaktivace chronické hepatitidy	hepatitida a selhání jater <sup>4</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	-	erytém, exantém, pruritus	závažné toxické manifestace: vaskulitida, herpetiformní kožní erupce,	zvýšené změny pigmentace nehtů, onycholýza, akné	akutní paronychium, furunkulóza, telangiektázie, hidradenitida	Kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida

			Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), zvýšení počtu revmatických uzlíků, bolestivé eroze psoriatických ložisek, fotosenzitivita, zvýšená kožní pigmentace, ztráta vlasů, horší hojení ran, urtikarie	petechie, podlitiny, erythema multiforme, kožní erytematózní výsevy, při současné UV terapii může dojít ke zhoršení psoriatických lézí, radiační dermatitida a dermatitida ze spálení sluncem se mohou znovu aktivovat (tzv. recall reakce)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	-	-	osteoporóza, artralgie, myalgie	stresové fraktury	-	osteonekróza čelistí (sekundární k lymfoproliferativním poruchám) -
Poruchy ledvin a močových cest	-	-	nefropatie, zánět a ulcerace močového měchýře (s možnou hematurií), dysurie	selhání ledvin, oligurie, anurie, azotémie	proteinurie	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	-	-	vaginální zánět a ulcerace	oligospermie, menstruační dysfunkce	infertilita, ztráta libida, impotence, vaginální výtok, gynekomastie	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	-	-	-	-	horečka	Edém

mohou být reverzibilní – viz bod 4.4

<sup>2</sup> lymfom/lymfoproliferativní poruchy: Byly hlášeny jednotlivé případy lymfomu a jiných lymfoproliferativních poruch, které v řadě případů ustoupily, když byla léčba methotrexátem zastavena.

<sup>3</sup> byla hlášena při léčbě methotrexátem v revmatologických a souvisejících indikacích

<sup>4</sup> viz poznámky týkající se jaterní biopsie v bodu 4.4

### Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, druh a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících budou stejné jako u dospělých.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky předávkování

Symptomy předávkování po perorálním podání nadměrné dávky přípravku ovlivňují především krvetvorbu a gastrointestinální systém.

Mezi tyto symptomy patří leukocytopenie, trombocytopenie, anémie, pancytopenie, neutropenie, myelosuprese, záněty sliznic, stomatitida, ulcerace v dutině ústní, nauzea, zvracení, gastrointestinální vředy a krvácení.

Hlášení o předávkování, někdy fatálním, byla hlášena po neúmyslném denním podání methotrexátu místo týdně. V těchto případech se jednalo o běžně hlášené symptomy v oblasti hematologických a gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Objevila se hlášení o úmrtí pacientů v důsledku sepse, septického šoku, renálního selhání a aplastické anémie.

#### Léčba předávkování

Specifickým antidotem neutralizujícím nežádoucí toxické účinky methotrexátu je kalcium-folinát. Při náhodném předávkování se má kalcium-folinát podat intravenózně nebo intramuskulárně do hodiny, a to v dávce rovnající se nebo vyšší, než byla dávka methotrexátu, přičemž podávání by mělo pokračovat až do doby, než bude dosaženo nižší sérové hladiny methotrexátu než  $10^{-7}$  mol/l.

V případě velkého předávkování může být nutné zajistit hydrataci a alkalizaci moči k prevenci precipitace methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Ani standardní hemodialýza ani peritoneální dialýza nezvyšují eliminaci methotrexátu. Bylo zjištěno, že docílit účinné clearance methotrexátu lze pomocí akutní intermitentní hemodialýzy s použitím vysoce permeabilního dialyzačního přístroje.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX03

#### Mechanismus účinku

Methotrexát je antagonist kyseliny listové, který coby antimetabolit patří do třídy cytotoxických léčivých látek. Působí na základě kompetitivní inhibice enzymu dihydrofolátreduktázy a tím inhibuje syntézu DNA.

Zatím nebylo možné zjistit, zda lze účinnost methotrexátu při léčbě psoriázy, psoriatické artritidy a chronické polyartritidy připsat jeho protizánětlivému nebo imunosupresivnímu účinku či do jaké míry přispívá k tomuto účinku zvýšená koncentrace extracelulárního adenosinu v místě zánětu, která je výsledkem působení methotrexátu.

Obecně mají větší citlivost na tento účinek methotrexátu rychle proliferující tkáně, jako jsou maligní buňky, kostní dřen, fetální buňky, kožní epitel a sliznice. Buněčná proliferace je obvykle větší v maligních tumorech než v normálních tkáních, a methotrexát proto může trvale působit na maligní růst, aniž by vedl k ireverzibilním škodám v normálních tkáních.

U psoriázy je buněčná proliferace epitelu ve srovnání s normální kůží výrazně zvýšená. Tento rozdíl v míře buněčné proliferace je výchozím bodem při používání methotrexátu u mimořádně závažné generalizované rezistentní psoriázy a psoriatické artritidy.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání je methotrexát absorbován z gastrointestinálního traktu. Při podávání nízkých dávek ( $7,5 \text{ mg/m}^2$  až  $80 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu těla) dosahuje střední biologická dostupnost



methotrexátu přibližně 70 %, jsou však možné značné variace mezi jednotlivci i u jedné osoby (25–100 %). Nejvyšší sérové koncentrace je dosaženo v průběhu 1 až 2 hodin.

Podle údajů z randomizovaného hodnocení u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (ve věku od 2,8 až 15,1 let) je vyšší perorální biologické dostupnosti methotrexátu dosaženo nalačno. U dětí s juvenilní revmatoidní artritidou dochází s rostoucím věkem dětí ke zvyšování plochy pod křivkou koncentrací léčiva v krvi vs. čas (AUC) normalizované vzhledem k dávce methotrexátu, přičemž tato hodnota je nižší než u dospělých. Plocha AUC metabolitu 7-hydroxymethotrexátu normalizovaná vzhledem k dávce na věku nezávisí.

#### Distribuce

Methotrexát se váže přibližně z 50 % na sérové proteiny. Po distribuci se shromažďuje převážně v játrech, ledvinách a ve slezině ve formě polyglutamátu, který zde může přetrvávat po dobu několika týdnů či měsíců.

Střední terminální eliminační poločas je 6–7 hodin, přičemž tato hodnota vykazuje značný rozptyl (3–17 hodin). Eliminační poločas může být u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurálním výpotkem, ascitem) zvýšen až čtyřnásobně.

#### Biotransformace

Přibližně 10 % dávky podaného methotrexátu se metabolizuje v játrech. Hlavním metabolitem je 7-hydroxymethotrexát.

#### Eliminace

K vylučování methotrexátu v nezměněné formě ledvinami dochází především na základě glomerulární filtrace a aktivní sekrece v proximálních tubulech.

Přibližně 5–20 % methotrexátu a 1–5 % 7-hydroxymethotrexátu se vylučuje žlučí. Existuje zde výrazná enterohepatální cirkulace.

Vylučování methotrexátu u pacientů s poruchou renální funkce je výrazně zpomalen. Zatím nebylo zjištěno, že by u pacientů s poruchou jaterních funkcí docházelo ke snížení jeho eliminace.

Methotrexát přechází u potkanů a opic přes placentární bariéru.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Chronická toxicita

Ve studiích zabývajících se chronickou toxicitou u myší, potkanů a psů byly pozorovány toxické účinky ve formě gastrointestinálních lézí, myelosuprese a hepatotoxicity.

#### Mutagení a kancerogenní potenciál

Výsledky dlouhodobých studií u myší, krys a křečků neukazují, že by methotrexát měl tumorigenní potenciál. Methotrexát vede ke genovým a chromozomálním mutacím *in vitro* a *in vivo*. Existuje podezření, že u člověka má mutagení účinek.

#### Reprodukční toxikologie

Teratogenní účinek byl pozorován u čtyř zvířecích druhů (potkanů, myší, králíků a koček). U opic druhu makak rhesus nedochází k malformacím srovnatelným s malformacemi vyskytujícími se u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

makrogol 400  
glycerol  
pomarančové aroma  
sukralóza  
ethylparaben (E 214)  
sodná sůl methylparabenu (E 219)  
monohydrát kyseliny citronové  
dihydrát natrium-citrátu  
čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahvička  
18 měsíců

Po prvním otevření  
3 měsíce

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce (viz bod 6.6).

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

75ml jantarově hnědá lahvička třídy III s dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylén s polyetylenovou vložkou) obsahující 60 ml perorálního roztoku.

Balení obsahuje jednu lahvičku, LDPE adaptér a 10ml bílou polypropylénovou dávkovací stříkačku (s velkým dílkováním po 1 ml a malým dílkováním po 0,25 ml).

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Bezpečná manipulace

Každá osoba manipulující s methotrexátem si musí před jeho podáním i po něm umýt ruce. Ke snížení rizika, že budou vystaveni působení methotrexátu, musí rodiče i zdravotničtí pracovníci používat při manipulaci s methotrexátem jednorázové rukavice.

Přípravek nesmí přijít do styku s kůží nebo sliznicí. V případě jejich kontaminace musejí být zasažená místa okamžitě důkladně omyta mýdlem a vodou.

Rozlitý roztok je nutné okamžitě utřít.

Těhotné ženy, ženy plánující otěhotnět a kojící ženy s přípravkem nesmí manipulovat.

Rodiče, zdravotnické pracovníky a pacienty je nutné upozornit na to, že methotrexát musí být uchováván mimo dosah dětí, nejlépe v zamčené skřínce.

Náhodné požití přípravku může u dětí vést k úmrtí.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byla chráněna celistvost přípravku a aby se minimalizovalo riziko jeho náhodného rozlití.

Při manipulaci s cytostatiky je nutné dbát obvyklé opatrnosti.

#### Instrukce k používání stříkačky dodané v balení spolu s přípravkem

1. Před manipulací s přípravkem si nasad'te jednorázové rukavice.
2. Lahvičku protřepejte.
3. Sundejte uzávěr a adaptér zasun'te pevně do horní části lahvičky.
4. Zasuňte konec dávkovací stříkačky do otvoru v adaptéru.
5. Obrá'te lahvičku dnem vzhůru.
6. Zatáhněte POMALU za píst stříkačky, abyste natáhl(a) z lahvičky léčivý přípravek, a táhněte, dokud se NEJŠIRŠÍ místo bílého pístu stříkačky nedostane na jednu úroveň s černým označením na stříkačce uvádějícím požadovanou dávku. NEMĚŘTE dávku podle úzkého konce pístu. Jsou-li ve stříkačce bubliny, postup opakujte, dokud se bubliny nezbavíte.
7. Lahvičku otočte dnem dolů a opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru. Stříkačku přitom držte za tělo, nikoli za píst.
8. Zkontrolujte, zda máte ve stříkačce správnou dávku.
9. Před aplikací přípravku se ujistěte, že pacient vzpřímeně sedí nebo stojí.
10. Jemně vložte konec stříkačky pacientovi do úst a nasměrujte ji na vnitřní stranu tváře.
11. Pomalu jemně pohybujte pístem směrem dolů, aby se léčivý přípravek dostal na vnitřní stranu tváře. Pístem NEPOHYBUJTE příliš rychle, aby se přípravek nedostal na zadní stranu dutiny ústní nebo do krku, protože by to mohlo vést k dušení. Pístem je nutné pohybovat jemně směrem do stříkačky, až zapadne zpět na správné místo.
12. Vyjměte stříkačku pacientovi z úst.
13. Požádejte pacienta, aby přípravek spolkl a poté jej zapil trochou vody, aby nezůstal v ústech.
14. Lahvičku znovu uzavřete a adaptér přitom ponechte na místě. Ujistěte se, že je uzávěr pevně uzavřen.
15. Ihned po použití stříkačku umyjte čistou teplou vodou s mýdlem a důkladně ji opláchněte. Držte stříkačku pod vodou a několikrát zatáhněte za píst sem a tam, až se z vnitřku stříkačky vymyjí všechny zbytky přípravku, a to i z jejího konce. Poté je nutné vyjmout píst ze stříkačky a obě části důkladně umýt vodou s mýdlem. Nakonec je nutné je důkladně opláchnout STUDENOU vodou, která se před otřením čistou papírovou utěrkou nejprve otřepe. Píst i tělo stříkačky se uchovávají v čisté suché nádobce spolu s přípravkem a před dalším použitím se znovu složí. Všechny části stříkačky musejí být před podáním další dávky úplně suché.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na cytotoxické přípravky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Therakind (Europe) Limited  
Paramount Court,  
Corrig Road,  
Sandyford Business Park,  
Dublin 18,  
D18 R9C7  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/17/1172/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. března 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 22. listopadu 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu>).

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Waddell Europe Limited  
IDA Dundalk Science and Technology Park,  
Mullagharlin, Dundalk, Co. Louth  
A91 DETO,  
Irsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Jylamvo na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí dohodnout s příslušným národním úřadem na obsahu a formě edukačních materiálů včetně komunikačních medií, způsobů distribuce a všech ostatních aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci má zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek Jylamvo na trhu, měli všichni zdravotníci, u nichž se očekává, že budou předepisovat nebo vydávat přípravek Jylamvo, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příbalová informace
- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta

**Příručka pro zdravotnické pracovníky** má obsahovat následující základní prvky:

- připomenutí významnosti hlášení nežádoucích účinků;
- prohlášení o zodpovědnosti předepisujícího lékaře, který stanovuje, u kterého pacienta je vhodné, aby si přípravek Jylamvo podával doma nebo samostatně. Při každé preskripci má zdravotnický pracovník pacienta a/nebo pečovatele poučit, jak odměřit předepsanou dávku;
- podrobný popis síly roztoku a dávkových objemů, který pomůže objasnit vhodnou dávku perorálního roztoku;
- informace o léčbě přípravkem Jylamvo, jeho způsob podávání a dávkování;
- informace o důležitosti uvedení jasných pokynů v předpise o dávkování jednou týdně, o stanoveném dni užívání, nepoužívání zkratk; kromě toho se má vždy předepsat dávka v mg s odpovídajícím objemem v ml podle věku pacienta;
- nutnost informovat pacienty a jejich příbuzné/pečovatele o dávkování jednou týdně;
- farmaceut má poučit pacienta o neúmyslném podávání jednou denně namísto jednou týdně;
- potenciální fatální předávkování z důvodu chyb a omylů v medikaci (medication errors) včetně užívání jednou denně místo jednou týdně;
- příčiny chyb a omylů v medikaci, závažnost a důsledky;
- doporučení monitorovat u pacientů projevy a příznaky předávkování (postihují převážně hematopoetický a gastrointestinální systém);
- léčba předávkování (včetně podání kalcium-folinátu a přerušování dávkování).

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové prvky:

- připomenutí pacientům, kteří užívají methotrexát v indikaci vyžadující týdenní režim dávkování, aby přípravek užívali pouze jednou týdně a do karty si zapsali den v týdnu, kdy užívají přípravek,
  - informaci o závažných nežádoucích účincích, které mohou být fatální, o příznacích předávkování a potřebných krocích v případě výskytu těchto příznaků; tento návod pacientovi umožní včas vyhledat lékařskou pomoc,
  - doporučení kartu vždy ukázat zdravotnickým pracovníkům a upozornit je na dávkování methotrexátu jednou týdně (např. při přijetí do nemocnice, změně pečovatele apod.)
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Držitel rozhodnutí o registraci by měli zavést používání schválených cílených kontrolních dotazníků u všech chyb v medikaci, které mají za následek předávkování.	od data oznámení rozhodnutí Komise*

\* Referrals EMEA/H/A-31/1463

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jylamvo 2 mg/ml perorální roztok  
methotrexatum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje methotrexatum 2 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E 214 a E 219.  
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

60ml lahvička  
adaptér na lahvičku  
10ml dávkovací stříkačka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Užívejte dle předpisu lékaře a použijte přiloženou dávkovací stříkačku.  
Před použitím protřepejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

V případě artritidy a psoriázy užívejte pouze jednou týdně v ..... (uved'te celý název dne v týdnu, kdy se má přípravek užívat).

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: zacházejte s opatrností

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

Zlikvidujte 3 měsíce po prvním otevření.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Therakind (Europe) Limited  
Paramount Court,  
Corrig Road,  
Sandyford Business Park,  
Dublin 18,  
D18 R9C7  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/17/1172/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

-

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jylamvo 2 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### OZNAČENÍ LAHVIČKY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jylamvo 2 mg/ml perorální roztok  
methotrexatum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje methotrexatum 2 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E 214 a E 219.  
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

60 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Užívejte dle předpisu lékaře a použijte přiloženou dávkovací stříkačku.  
Před použitím protřepejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

V případě artritidy a psoriázy užívejte jenom jednou týdně.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:  
Zlikvidujte 3 měsíce po prvním otevření.  
Datum otevření:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Therakind (Europe) Limited

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1172/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

-

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se

## **TEXT KARTY PACIENTA**

**TATO KARTA PACIENTA JE URČENA POUZE PRO PACIENTY UŽÍVAJÍCÍ PŘÍPRAVEK OBSAHUJÍCÍ METHOTREXÁT K LÉČBĚ ARTRITIDY A PSORIÁZY.**

**POKUD UŽÍVÁTE METHOTREXÁT K LÉČBĚ JEDNÉ Z VÝŠE UVEDENÝCH INDIKACÍ, UŽÍVEJTE METHOTREXÁT POUZE JEDNOU TÝDNĚ.**

Zde uveďte celý název dne v týdnu, kdy přípravek užíváte: \_\_\_\_\_

Neužívejte vyšší než předepsanou dávku.

Předávkování může vést k závažným nežádoucím účinkům, které mohou být smrtelné. Příznaky předávkování jsou např. bolest v krku, horečka, vředy v ústech, průjem, zvracení, vyrážka, krvácení nebo neobvyklá slabost. Pokud se domníváte, že jste užil(a) vyšší než předepsanou dávku, poraďte se ihned s lékařem.

Tuto kartu vždy ukažte zdravotnickým pracovníkům, kteří nejsou obeznámeni s Vaší léčbou methotrexátem a upozorněte je, že ho užíváte jednou týdně (např. při přijetí do nemocnice, změně péče).

Více informací naleznete v příbalové informaci, která je součástí balení přípravku.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

### **Jylamvo 2 mg/ml perorální roztok** methotrexatum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Jylamvo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jylamvo užívat
3. Jak se přípravek Jylamvo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jylamvo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Jylamvo a k čemu se používá**

Přípravek Jylamvo je léčivý přípravek, který:

- potlačuje růst určitých buněk v těle, které se rychle dělí (protinádorový lék);
- omezuje nežádoucí reakce vlastních obranných mechanismů těla (imunosupresivní látka);
- má protizánětlivé účinky.

Přípravek Jylamvo se používá u pacientů s:

- následujícími revmatickými a kožními onemocněními:
  - aktivní revmatoidní artritida (RA) u dospělých;
  - polyartritické formy (při postižení pěti a více kloubů) aktivní, závažné juvenilní idiopatické artritidy (JIA) u dospívajících a dětí ve věku od 3 let, pokud nereagují dostatečně na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID);
  - závažná rezistentní invalidizující psoriáza (lupénka), která nereaguje dostatečně na jiný druh léčby, jako je fototerapie, léčba psoraleny, ultrafialovým zářením A (PUVA) a retinoidy, a závažná psoriáza u dospělých pacientů, která postihuje také klouby (psoriatická artritida);
- akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.

Pokud se nebudete cítit lépe nebo pokud se Vám přitíží, musíte se poradit s lékařem.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jylamvo užívat**

##### **Neužívejte přípravek Jylamvo**

- jestliže jste alergický(á) na methotrexát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte závažnou poruchu funkce ledvin (nebo pokud ji za závažnou považuje Váš lékař);
- jestliže máte závažnou poruchu funkce jater;
- jestliže máte krevní poruchu jako např. hypoplazii kostní dřeně, leukopenii, trombocytopenii nebo závažnou anémii;

- jestliže konzumujete ve zvýšené míře alkohol;
- jestliže máte oslabený imunitní systém;
- jestliže máte závažné infekční onemocnění jako např. tuberkulózu nebo HIV;
- jestliže máte žaludeční vředy nebo vředy ve střevě;
- jestliže máte zánět sliznic dutiny ústní nebo afty v ústech;
- jestliže kojíte a dále v případě neonkologických indikací (léčba nenádorových onemocnění), jestliže jste těhotná (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“);
- jestliže jste v nedávné době byl(a), nebo budete očkován(a) živou vakcínou.

### Upozornění a opatření

Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku Jylamvo (methotrexátu):

**Tento perorální roztok obsahuje v jednom ml roztoku 2 mg methotrexátu; značení na dávkovací stříkačce je uváděno v ml, nikoli v mg.**

Při léčbě revmatických nebo kožních onemocnění (RA, JIA a psoriázy nebo psoriatické artritidy) berte přípravek Jylamvo **jenom jednou týdně**.

Užívání přílišného množství přípravku Jylamvo (methotrexát) může vést k úmrtí.

Přečtěte si bod 3 této příbalové informace velmi pozorně.

Máte-li jakékoli další dotazy, zeptejte se před užíváním tohoto léčivého přípravku svého lékaře nebo lékárníka.

Před užitím přípravku Jylamvo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud máte diabetes mellitus léčený insulinem;
- pokud máte neaktivní chronické infekční onemocnění (např. tuberkulózu, hepatitidu B nebo C, pásový opar [herpes zoster]), protože může dojít k jejich aktivaci;
- pokud jste kdykoli měl(a) onemocnění jater nebo ledvin;
- pokud máte problémy s funkcí plic;
- pokud máte značnou nadváhu;
- pokud se Vám hromadí nadměrné množství tekutiny v břiše (ascites) nebo kolem plic (pleurální výpotek);
- pokud jste dehydrován(a) nebo máte onemocnění, které vede k dehydrataci (zvracení, průjem, zácpa, zánět sliznic v dutině ústní).

Pokud jste měl(a) po radioterapii kožní problémy (radiační dermatitidu) nebo jste se spálil(a) na slunci, mohou se tyto reakce po léčbě methotrexátem znovu objevit.

U pacientů užívajících methotrexát v nízkých dávkách může dojít ke zvětšení mízních uzlin (lymfomu). Pokud k tomu dojde, musí být léčba ukončena.

U pacientů se základním revmatologickým onemocněním bylo při léčbě methotrexátem hlášeno akutní krvácení z plic. Pokud se u vás objeví příznaky jako plivání nebo vykašlávání krve, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Možným nežádoucím účinkem přípravku Jylamvo je průjem, který vyžaduje přerušování léčby. Máte-li průjem, obraťte se na svého lékaře.

U pacientů s nádorovými onemocněními užívajících methotrexát byl hlášen výskyt některých mozkových poruch (encefalopatie/leukoencefalopatie). Tyto nežádoucí účinky nelze vyloučit ani v případě, že je methotrexát užíván k léčbě jiných onemocnění.

Pokud Vy, Váš partner nebo pečovatel zaznamenáte nový výskyt nebo zhoršení neurologických příznaků, včetně celkové svalové slabosti, poruchy zraku, změn myšlení, paměti a orientace, které vedou ke zmatenosti a změně osobnosti, ihned kontaktujte svého lékaře, protože se může jednat o příznaky velmi vzácné, závažné infekce mozku zvané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Psoriatické kožní změny se mohou v průběhu léčby methotrexátem zhoršit, pokud se dostanete pod UV záření.

Methotrexát dočasně ovlivňuje tvorbu spermatu a vajíček. Methotrexát může způsobit potrat a závažné vrozené vady. Jestliže jste žena, nesmíte během léčby methotrexátem a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení otěhotnět. Jestliže jste muž, nesmíte během léčby a nejméně 3 měsíce po jejím ukončení počít dítě. Viz také bod „Těhotenství, kojení a plodnost“.

#### Doporučení pro následné vyšetření a bezpečnostní opatření

I když se methotrexát používá v nízkých dávkách, mohou se objevit závažné nežádoucí účinky. Aby je lékař včas odhalil, musí provádět monitorovací vyšetření a laboratorní testy.

#### Před zahájením léčby

Před zahájením léčby Vám bude zkontrolována krev, aby se zjistilo, zda máte dostatek krvinek. Vaše krev bude také vyšetřena pro kontrolu funkce jater a pro zjištění, zda nemáte hepatitidu. Dále bude zkontrolována hladina sérového albuminu (bílkoviny v krvi), stav hepatitidy (infekce jater) a funkce ledvin. Lékař se také může rozhodnout provést další jaterní testy, například vyšetření jater zobrazovacími postupy a jiné mohou vyžadovat odběr malého vzorku tkáně z jater za účelem jejich bližšího vyšetření. Lékař může také zkontrolovat, zda netrpíte tuberkulózou, a může Vám provést rentgenový snímek hrudníku nebo funkční vyšetření plic.

#### V průběhu léčby

Váš lékař může provést následující vyšetření:

- vyšetření dutiny ústní a hltanu, či se neobjevily změny na sliznici, jako jsou zánět nebo vředy,
- krevní testy/krevní obraz s počtem krvinek a měření hladiny methotrexátu v séru,
- krevní test ke sledování funkce jater,
- zobrazovací testy ke sledování stavu jater,
- malý vzorek tkáně odebraný z jater za účelem jejich bližšího vyšetření,
- krevní test ke sledování funkce ledvin,
- monitorování dýchacích cest a v případě potřeby vyšetření funkce plic.

Je velmi důležité, abyste se dostavil(a) na tato plánovaná vyšetření.

Pokud budou výsledky některého z těchto vyšetření mimo očekávané rozmezí, lékař podle toho upraví Vaši léčbu.

#### **Děti, dospívající a starší pacienti**

Děti, dospívající a starší pacienti léčení methotrexátem mají být sledováni obzvláště pečlivě, aby bylo možné včas zjistit výskyt důležitých nežádoucích účinků.

Tento přípravek se nedoporučuje u dětí mladších 3 let, protože s léčbou této věkové kategorie není dostatek zkušeností.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Jylamvo**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků bez lékařského předpisu a rostlinných nebo přírodních léčivých přípravků.

Pokud Vám lékař předepíše v průběhu léčby jiný přípravek, nezapomeňte jej informovat o tom, že jste léčen(a) přípravkem Jylamvo.

Je velmi důležité, abyste svého lékaře informoval(a) o tom, že užíváte tyto léky:

- další léky k léčbě revmatoidní artritidy nebo psoriázy, jako je leflunomid, azathioprin (užívaný také k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci), sulfasalazin (užívaný také k léčbě ulcerózní kolitidy – zánětu tlustého střeva s tvorbou vředů)
- cyklosporin (k potlačení imunitního systému)
- nesteroidní protizánětlivé léky nebo salicyláty (léky k potlačení bolesti a/nebo zánětu jako např. kyselina acetylsalicylová, diklofenak a ibuprofen nebo pyrazol)
- živé očkovací látky
- diuretika (močopudné přípravky), která snižují zadržování tekutin
- léky ke snížení hladiny cukru v krvi jako metformin
- retinoidy (k léčbě psoriázy a dalších kožních nemocí)
- antiepileptické přípravky (k prevenci záchvatů)
- barbituráty (přípravky na spaní)
- sedativa (přípravky na zklidnění)
- perorální antikoncepci (užívanou ústy)
- probenecid (k léčbě dny)
- antibiotika
- pyrimethamin (k prevenci a léčbě malárie)
- vitamínové přípravky s obsahem kyseliny listové
- inhibitory protonové pumpy (k léčbě pálení žáhy, vředů a dalších žaludečních onemocnění)
- theofylin (při problémech s dýcháním)
- merkaptopurin (k léčbě některých druhů leukemie)
- přípravky k léčbě nádorových onemocnění (jako doxorubicin a prokarbazin během vysokodávkované léčby methotrexátem).

### **Přípravek Jylamvo s jídlem, pitím a alkoholem**

Tento přípravek lze užívat s jídlem i bez jídla. Po užití dávky se napijte vody a spolkněte ji, aby se zajistilo, že jste užil(a) celou dávku a v ústech nezůstaly žádné zbytky methotrexátu. V průběhu léčby přípravkem Jylamvo byste neměl(a) pít alkohol a měl(a) byste se vyhnout pití nadměrného množství kávy, nápojů s obsahem kofeinu a černého čaje. Ujistěte se, že během léčby přípravkem Jylamvo přijímáte dostatek tekutin, protože dehydratace (pokles množství vody v organismu) může zvýšit výskyt nežádoucích účinků methotrexátu.

### **Těhotenství**

Neužívejte přípravek Jylamvo v průběhu těhotenství s výjimkou případu, že vám ho lékař předepsal k onkologické léčbě. Methotrexát může způsobovat vrozené vady, poškodit nenarozené dítě nebo vést k potratu. Je spojován s vrozenými vývojovými vadami lebky, obličeje, srdce a krevních cév, mozku a končetin. Je proto velmi důležité, aby methotrexát nebyl podáván těhotným ženám nebo ženám, které plánují otěhotnět, pokud není používán k onkologické léčbě.

V případě neonkologických indikací je nutno u žen ve věku, kdy mohou otěhotnět, vyloučit před zahájením léčby možnost, že jsou těhotné, např. na základě těhotenských testů.

Neužívejte přípravek Jylamvo, pokud se snažíte otěhotnět. Je nutné, abyste během léčby a alespoň 6 měsíců po skončení léčby methotrexátem neotěhotněla. Proto musíte zajistit, že budete po celou tuto dobu používat účinnou antikoncepci (viz také bod „Upozornění a bezpečnostní opatření“).

Pokud v průběhu léčby otěhotníte, nebo si myslíte, že můžete být těhotná, poraďte se co nejrychleji se svým lékařem. Pokud otěhotníte během léčby, měla by Vám být nabídnuta konzultace ohledně rizika škodlivých účinků léčby na dítě.

Pokud chcete otěhotnět, měla byste před léčbou methotrexátem poradit se svým lékařem, který Vás může před plánovaným začátkem léčby odeslat na konzultaci ke specialistovi.

## **Kojení**

V průběhu léčby methotrexátem nekojte, protože tento přípravek přechází do mateřského mléka. Jestliže se Váš lékař domnívá, že je naprosto nutné pokračovat v léčbě methotrexátem, musíte kojení ukončit.

## **Mužská plodnost**

Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko vrozených vývojových vad nebo potratů v případě, že otec užívá methotrexát v dávce nižší než 30 mg (15 ml/týden). Riziko však nelze zcela vyloučit a také nejsou k dispozici údaje o vyšších dávkách methotrexátu. Methotrexát může mít genotoxický účinek. To znamená, že tento přípravek může způsobovat genetické mutace (změnu dědičné informace). Methotrexát může ovlivňovat tvorbu spermatu, což se pojí s možným výskytem vrozených vad.

V průběhu léčby methotrexátem a alespoň 3 měsíců po jejím ukončení musíte zajistit, abyste se nestal otcem, a nesmíte darovat sperma. Jelikož léčba methotrexátem při vyšších dávkách běžně užívaných k léčbě rakoviny může vést k neplodnosti a genetickým mutacím, doporučuje se, aby pacienti zvážili před zahájením léčby methotrexátem dávkami vyššími než 30 mg (15 ml) týdně možnost uchování spermatu (viz také bod „Upozornění a bezpečnostní opatření“).

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**



Pozor: Tento přípravek může ovlivnit Vaši schopnost reagovat a schopnost řídit.

Během léčby přípravkem Jylamvo se mohou objevit nežádoucí účinky ovlivňující centrální nervový systém, jako např. únava nebo závratě. V některých případech může být ovlivněna schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Cítíte-li se unaven(a) nebo máte-li závrať, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

## **Přípravek Jylamvo obsahuje ethylparaben a sodnou sůl methylparabenu**

Ethylparaben (E 214) a sodná sůl methylparabenu (E 219) mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

## **3. Jak se přípravek Jylamvo užívá**

Přípravek Jylamvo smí předepisovat pouze lékaři, kteří znají vlastnosti tohoto přípravku a mají zkušenosti s tím, jak funguje.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nesprávné užívání přípravku Jylamvo může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků či dokonce k úmrtí.

O délce trvání léčby rozhoduje ošetřující lékař. Léčba revmatoidní artritidy, závažné juvenilní idiopatické artritidy, závažné psoriázy a závažné psoriatické artritidy přípravkem Jylamvo je dlouhodobá.

### **Doporučená dávka**

O výši dávky přípravku Jylamvo, kterou byste měl(a) užívat, rozhodne lékař na základě onemocnění, které je nutné léčit, jeho závažnosti a Vašeho celkového zdravotního stavu. Předepsanou dávku přesně dodržujte a stejně tak dodržujte pokyny lékaře ohledně doby, kdy máte přípravek užívat.

### **Dávkování u revmatických a kožních onemocnění (RA, JIA a psoriázy nebo psoriatické artritidy)**

Přípravek Jylamvo užívejte **pouze jednou týdně**. Spolu s lékařem rozhodněte, který den v týdnu je pro Vás pro užívání přípravku nejvhodnější.

Dávkování u revmatoidní artritidy u dospělých:  
Obvyklá počáteční dávka je 7,5 mg (3,75 ml) jednou týdně.

Dávkování u psoriázy a psoriatické artritidy:  
Obvyklá počáteční dávka je 7,5 mg (3,75 ml) jednou týdně.

Lékař může zvýšit dávku, pokud použitá dávka není účinná, ale je dobře tolerovaná.  
Lékař může upravit dávku, aby vám vyhovovala, podle vaší odpovědi na léčbu a nežádoucích účinků.

### **Dávkování u akutní lymfoblastické leukemie (ALL)**

Lékař Vám řekne, jakou dávku byste měl(a) k léčbě svého onemocnění užívat a kdy byste ji měl(a) užívat. Tuto dávku přesně dodržujte.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Lékař vypočítá požadovanou dávku na základě plochy povrchu těla (m<sup>2</sup>) dítěte. Dávka se vyjadřuje v mg/m<sup>2</sup>.

### **Starší osoby**

Jelikož starší pacienti mají omezenou funkci jater a ledvin a menší zásoby kyseliny listové, je nutné v jejich případě používat poměrně nízké dávky.

### **Jak se přípravek užívá**

Balení přípravku Jylamvo obsahuje lahvičku s přípravkem s uzávěrem, adaptér na lahvičku a bílou dávkovací stříkačku. K aplikaci léku používejte vždy přiloženou stříkačku.

Pokud jste rodič nebo zdravotnický pracovník a chystáte se přípravek podávat, umyjte si předtím ruce. Rozlitý přípravek okamžitě utřete. Při manipulaci s přípravkem Jylamvo je nutné z důvodu ochrany používat jednorázové rukavice.

Těhotné ženy, ženy plánující otěhotnět a kojící ženy nesmí s přípravkem manipulovat.

Dostane-li se přípravek Jylamvo do styku s kůží, očima nebo nosem, je nutné zasaženou oblast umýt vodou a mýdlem.

Přípravek Jylamvo je určen k perorálnímu podání a je připraven přímo k použití.

**Mějte na paměti, že 1 ml tohoto perorálního roztoku obsahuje 2 mg methotrexátu a že značení na dávkovací stříkačce je udáváno v ml, nikoli v mg.**

Methotrexát je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Po užití dávky se napijte vody a spolkněte ji, aby se zajistilo, že jste užil(a) celou dávku a v ústech nezůstaly žádné zbytky methotrexátu.

### **Při užívání přípravku se řiďte těmito pokyny:**

1. Před manipulací s přípravkem si nasad'te jednorázové rukavice.
2. Lahvičku protřepejte.
3. Sundejte uzávěr a adaptér zasuňte pevně do horní části lahvičky.
4. Zasuňte konec dávkovací stříkačky do otvoru v adaptéru.
5. Lahvičku obraťte dnem vzhůru.
6. Zatahňte POMALU za píst stříkačky, abyste natáhl(a) z lahvičky léčivý přípravek, a táhňte, dokud se NEJŠIRŠÍ místo bílého pístu stříkačky nedostane na jednu úroveň s černým označením na stříkačce uvádějícím požadovanou dávku. NEMĚŘTE dávku podle úzkého konce pístu. Jsou-li ve stříkačce bubliny, postup opakujte, dokud se bubliny nezbavíte.
7. Lahvičku otočte dnem dolů a opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru. Stříkačku přitom držte za tělo, nikoli za píst.
8. Zkontrolujte, zda máte ve stříkačce správnou dávku.
9. Před aplikací přípravku se ujistěte, že pacient vzpřímeně sedí nebo stojí.

10. Jemně vložte konec stříkačky pacientovi do úst a nasměrujte ji na vnitřní stranu tváře.
11. Pomalu jemně pohybujte pístem směrem dolů, aby se léčivý přípravek dostal na vnitřní stranu tváře. Pístem NEPOHYBUJTE příliš rychle, aby se přípravek nedostal na zadní stranu dutiny ústní nebo do krku, protože by to mohlo vést k dušení. Pístem je nutné pohybovat jemně směrem do stříkačky, až zapadne zpět na správné místo.
12. Vyjměte stříkačku pacientovi z úst.
13. Požádejte pacienta, aby přípravek spolkl a poté jej zapil trochou vody, aby nezůstal v ústech.
14. Lahvičku znovu uzavřete a adaptér přitom ponechte na místě. Ujistěte se, že je uzávěr pevně uzavřen.
15. Ihned po použití stříkačku umyjte čistou teplou vodou s mýdlem a důkladně ji opláchněte. Držte stříkačku pod vodou a několikrát zatáhněte za píst sem a tam, až se z vnitřku stříkačky vymyjí všechny zbytky přípravku, a to i z jejího konce. Poté je nutné vyjmout píst ze stříkačky a obě části důkladně umýt vodou s mýdlem. Nakonec je nutné je důkladně opláchnout STUDENOU vodou, která se před otřením čistou papírovou utěrkou nejprve otřepe. Píst i tělo stříkačky se uchovávají v čisté suché nádobce spolu s přípravkem a před dalším použitím se znovu složí. Všechny části stříkačky musejí být před podáním další dávky úplně suché.

Tyto pokyny dodržujte při aplikaci každé dávky, tak jak Vám doporučil lékař nebo lékárník.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Jylamvo, než jste měl(a)**

Dodržujte doporučení lékaře ohledně dávky přípravku. Výši dávky sám/sama nikdy neměňte.

Máte-li podezření, že jste buď Vy sám/sama (nebo někdo jiný) užil(a) příliš vysokou dávku přípravku Jylamvo, okamžitě o tom informujte svého lékaře nebo se obraťte na nejbližší nemocniční pohotovost. Lékař rozhodne, zda je nutné zahájit nějakou léčbu.

Předávkování methotrexátem může způsobit závažné nežádoucí účinky. Mezi příznaky předávkování patří krvácení, nezvyklý pocit únavy, afty v ústech, nevolnost, zvracení, černá nebo krvavá stolice, vykašlávání nebo zvracení krve, která vypadá jako kávová sedlina, a omezená tvorba moči. Viz také bod „Možné nežádoucí účinky“.

K návštěvě lékaře nebo nemocnice si vezměte balení přípravku. Protilékem v případě předávkování je kalcium-folinát.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jylamvo**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, ale pokračujte v aplikaci předepsané dávky. Požádejte svého lékaře o radu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jylamvo**

Nepřerušujte ani neukončujte léčbu přípravkem Jylamvo, aniž byste to předtím probral(a) s lékařem. Máte-li podezření, že se u Vás vyskytl závažný nežádoucí účinek, okamžitě se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud se u Vás náhle objeví sípání, dýchací potíže, otok očních víček, obličeje nebo rtů, kopřivka nebo svědění (zejména po celém těle).

Obraťte se okamžitě na svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků:

- problémy s dýcháním (mezi něž patří celkový pocit nemoci, suchý dráždivý kašel, dušnost, obtížné dýchání, bolest na hrudi nebo horečka)
  - plivání nebo vykašlávání krve\*
  - závažné olupování kůže nebo tvoření puchýřů
  - neobvyklé krvácení (včetně zvracení krve), tvoření podlitin nebo krvácení z nosu
  - pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha nebo silný průjem
  - afty v ústech
  - černá nebo dehtovitá stolice
  - krev v moči nebo ve stolici
  - malé červené tečky na kůži
  - horečka, bolest v krku, příznaky podobné chřipce
  - žluté zbarvení kůže (žloutenka) nebo tmavě zbarvená moč
  - bolest při močení nebo obtížné močení
  - žízeň a/nebo časté močení
  - záchvaty (křeče)
  - ztráta vědomí
  - rozmazané nebo omezené vidění
  - silná únava.
- \*bylo hlášeno při léčbě methotrexátem u pacientů se základním revmatologickým onemocněním.

Byly hlášeny také následující nežádoucí účinky:

**velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- ztráta chuti, nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest břicha, zažívací potíže, zánět a afty v ústech a krku
- zvýšená hladina jaterních testů při vyšetření krve

**časté** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- infekce
- omezená tvorba krevních buněk a pokles počtu bílých a/nebo červených krvinek nebo krevních destiček (leukocytopenie, anémie, trombocytopenie)
- bolest hlavy, únava, točení hlavy
- zápal plic doprovázený kašlem, dušností a horečkou
- průjem
- kožní vyrážka, zarudnutí kůže a svědění

**méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

- lymfom (boule na krku, v tříselech nebo v podpaždí spolu s bolestmi zad, ztrátou tělesné hmotnosti a nočním pocením)
- závažné alergické reakce
- diabetes (cukrovka)
- deprese
- závratě, zmatenost, křeče
- poškození plic
- vředy a krvácení z trávicího ústrojí
- onemocnění jater, snížený obsah krevních bílkovin
- kopřivka, kožní reakce na prudké světlo, hnědé zbarvení kůže, vypadávání vlasů, zvýšený počet revmatických uzlíků, pásový opar, bolestivá psoriáza, pomalé hojení ran
- bolest kloubů nebo svalů, osteoporóza (řidnutí kosti)
- onemocnění ledvin, zánět nebo vředy močového měchýře (pravděpodobně také s krví v moči), bolest při močení
- zánět a vředy v pochvě



**vzácné** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000):

- krevní porucha charakterizovaná velmi velkými červenými krvinkami (megaloblastická anémie)
- poruchy nálady
- slabost při pohybu, někdy omezená na levou nebo pravou stranu těla
- závažné poruchy vidění
- zánět obalu kolem srdce, nahromadění tekutiny v srdečním obalu
- nízký krevní tlak, tvorba krevních sraženin
- zánět mandlí, zástava dechu, astma
- zánět slinivky břišní, zánět trávicího ústrojí, krev ve stolici, zánět dásní, zažívací potíže
- akutní hepatitida (zánět jater)
- změna barvy nehtů, akné, červené nebo fialové tečky na kůži vzniklé v důsledku krvácení z cév
- zhoršení psoriázy při léčbě ultrafialovým zářením
- kožní léze podobající se spálení sluncem nebo dermatitida po radiační terapii
- zlomeniny kostí
- selhání ledvin, omezení nebo zastavení produkce moči, abnormální hladiny elektrolytů v krvi
- porucha tvorby spermatu, menstruační poruchy

**velmi vzácné** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000):

- virové, plísňové nebo bakteriální systémové infekce (postihující celý organismus)
- závažná porucha kostní dřene (anémie), nateklé uzliny
- lymfoproliferativní poruchy (nadměrný růst bílýchrvinek)
- nespavost
- bolest, svalová slabost, změněná chuť (kovová pachut'), zánět blány obalující mozek vedoucí k ochrnutí nebo ke zvracení, pocit necitlivosti nebo mravenčení / snížená citlivost na podněty oproti normálu
- zhoršený pohyb svalů nutných k tvorbě hlasu, obtížné mluvení, zhoršená výslovnost, pocit ospalosti nebo únavy, pocit zmatenosti, zvláštní pocity v hlavě, otok mozku, pískot v uších
- zarudlé oči, poškození sítnice oka
- nahromadění tekutiny v plicích, plicní infekce
- zvracení krve, závažné komplikace v trávicím ústrojí
- selhání jater
- infekce nehtů, oddělení nehtu od nehtového lůžka, nežity, rozšíření malých cév, poškození cév v kůži, alergický zánět krevních cév
- bílkovina v moči (proteinurie)
- ztráta chuti na sex, problémy s erekcí, vaginální výtok, neplodnost, zvětšení prsů u mužů (gynekomastie)
- horečka

**není známo** (z dostupných údajů nelze určit)

- patologické změny bílé hmoty mozkové (leukoencefalopatie)
  - krvácení
  - krvácení z plic\*
  - zarudnutí a olupování kůže
  - poškození kostí v čelisti (sekundární k nadměrnému růstu bílýchrvinek)
  - otok
- \*bylo hlášeno při léčbě methotrexátem u pacientů se základním revmatologickým onemocněním.

Methotrexát může vést ke snížení počtu bílýchrvinek, a tím k oslabení imunitního systému. Pokud si všimnete jakýchkoli známek infekce jako např. horečky nebo nápadného zhoršení celkového zdravotního stavu nebo horečky s místními příznaky infekce, jako je bolest krku / zánět krku nebo dutiny ústní nebo problémů při močení, okamžitě se obraťte na svého lékaře. Bude Vám provedeno vyšetření krve, aby se zjistilo, zda nedošlo ke snížení počtu bílýchrvinek (agranulocytóze). Je důležité, abyste lékaři řekl(a) o všech lécích, které užíváte.

Methotrexát může mít závažné (někdy život ohrožující) nežádoucí účinky. Lékař Vám proto provede vyšetření, aby zjistil, zda u Vás nedošlo ke změnám v krvi (jako nízký počet bílých krvinek, nízký počet krevních destiček, lymfom), ledvinách nebo játrech.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Jylamvo uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí, nejlépe v uzamčené skřínce. Náhodné požití přípravku může u dětí vést k úmrtí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby nedocházelo ke znehodnocení přípravku a aby se snížilo riziko neúmyslného rozlití.

Po prvním otevření zlikvidujte veškeré nepoužité léčivo po 3 měsících.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na cytotoxické přípravky – poraďte se se svým lékárníkem.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Jylamvo obsahuje**

Léčivou látkou je methotrexatum. Jeden ml roztoku obsahuje methotrexatum 2 mg.

Dalšími složkami jsou: makrogol 400, glycerol, pomerančové aroma, sukralóza, ethylparaben (E 214), sodná sůl methylparabenu (E 219), monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, čištěná voda. Viz bod 2 „Přípravek Jylamvo obsahuje ethylparaben a sodnou sůl methylparabenu“.

#### **Jak přípravek Jylamvo vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Jylamvo je čirý žlutý roztok. Je k dispozici v hnědé skleněné lahvičce obsahující 60 ml roztoku a uzavřen dětským bezpečnostním uzávěrem. Balení obsahuje jednu lahvičku, adaptér na lahvičku a bílou dávkovací stříkačku.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Therakind (Europe) Limited  
Paramount Court,  
Corrig Road,  
Sandyford Business Park,  
Dublin 18,  
D18 R9C7  
Irsko

#### **Výrobce**

Wasdell Europe Limited

IDA Dundalk Science and Technology Park,  
Mullagharlin, Dundalk, Co. Louth  
A91 DETO,  
Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.