

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Jylamvo 2 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg metotrexátu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg metylhydroxybenzoátu (vo forme sodnej soli) a 0,2 mg etylhydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry, žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Jylamvo sa používa v týchto indikáciách:

Pri reumatologických a dermatologických ochoreniach

- Aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov.
- Polyartritické formy aktívnej, závažnej juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA) u dospievajúcich a detí vo veku 3 rokov a starších, ak odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) nie je dostatočná.
- Závažná, invalidizujúca psoriáza refraktérna voči liečbe, ktorá dostatočne neodpovedá na iné formy liečby, ako je fototerapia, liečba psoralénom a ultrafialovým žiarením pásma A (PUVA) a retinoidmi, a závažná psoriatická artritída u dospelých pacientov.

V onkológii

- Udržiavacia liečba akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 3 rokov a starších

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Metotrexát majú predpisovať len lekári, ktorí majú odborné vedomosti o používaní metotrexátu a plne rozumejú rizikám liečby metotrexátom.

Dávkovanie

Reumatologické a dermatologické ochorenia

Dôležité upozornenie o dávkovaní Jylamvo (metotrexátu)

Pri liečbe reumatologických alebo dermatologických ochorení sa Jylamvo (metotrexát) smie užívať **len jedenkrát týždenne**. Chyby v dávkovaní pri použití lieku Jylamvo (metotrexátu) môžu viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane smrti. Veľmi pozorne si prečítajte túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Predpisujúci lekár sa má uistiť, že pacienti alebo ich opatrovatelia budú schopní dodržiavať režim užívania jedenkrát týždenne.

Lekár, ktorý liek predpisuje, by mal na lekárskom predpise uviesť deň užívania lieku.

Dávka a trvanie liečby sa určia individuálne na základe klinického obrazu pacienta a znášanlivosti metotrexátu. Liečba aktívnej reumatoidnej artritídy, závažnej JIA, závažnej psoriázy a závažnej psoriatickej artritídy je dlhodobá liečba.

Nemá sa prekročiť týždenná dávka 25 mg (12,5 ml). Dávky prekračujúce 20 mg (10 ml)/týždeň môžu súvisieť s výrazným zvýšením toxicity, najmä s útlmom kostnej drene.

Ďalej je indikovaná súbežná suplementácia kyseliny listovej v dávke 5 mg dvakrát týždenne (s výnimkou dňa podania lieku).

Dávkovanie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou

Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg (3,75 ml) metotrexátu jedenkrát týždenne. Dávka sa môže v závislosti od individuálnej aktivity ochorenia a znášanlivosti pacientom postupne zvyšovať o 2,5 mg (1,25 ml) za týždeň.

Odpoveď na liečbu sa môže očakávať približne po 4-8 týždňoch. Po dosiahnutí žiaduceho výsledku liečby sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku. Symptómy sa môžu po prerušení liečby vrátiť.

Dávkovanie u detí a dospievajúcich s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy

Pacienti s JIA majú byť poslaní na reumatologické oddelenie, ktoré sa špecializuje na liečbu detí/dospievajúcich.

Odporúčaná dávka je 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² plochy povrchu tela (BSA, body surface area)/týždeň. V prípadoch nereagujúcich na liečbu sa týždenné dávkovanie môže zvýšiť na 20 mg (10 ml)/m² BSA/týždeň. Ak je však dávkovanie zvýšené, indikuje sa zvýšená frekvencia monitorovania.

Dávkovanie u dospelých so závažnými formami psoriázy a u dospelých pacientov so psoriatickou artritídou

Jeden týždeň pred začiatkom liečby sa odporúča podať testovaciu dávku 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml), aby sa včas zistil výskyt nežiaducich reakcií. Ak sú o týždeň príslušné laboratórne testy normálne, liečba sa môže začať. Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg (3,75 ml) metotrexátu jedenkrát týždenne. Dávka sa má zvyšovať postupne, ale zvyčajne sa nemá prekročiť týždenná dávka 25 mg metotrexátu. Zvyčajná dávka je 10 mg – 25 mg (5 ml – 12,5 ml) užívaná jedenkrát týždenne. Dávky prekračujúce 20 mg (10 ml) týždenne môžu byť spojené s výrazným zvýšením toxicity, najmä s útlmom kostnej drene.

Odpoveď na liečbu sa zvyčajne môže očakávať približne po 4-8 týždňoch. Po dosiahnutí žiaduceho výsledku liečby sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku.

Onkológia

Dávkovanie pri akútnej lymfoblastovej leukémii

Pri udržiavacej liečbe ALL u detí vo veku 3 roky a starších, dospievajúcich a dospelých sa v rámci komplexných protokolov používa metotrexát v nízkej dávke v kombinácii s ďalšími cytostatickými liekmi. Liečba sa má riadiť súčasnými protokolmi na liečbu.

Bežné akceptované jednotlivé dávky sú v rozsahu 20-40 mg (10-20 ml)/m² plochy povrchu tela.

Ak sa metotrexát podáva v kombinácii s chemoterapeutickými režimami, pri dávkovaní treba vziať na vedomie akúkoľvek prekrývajúcu toxicitu iných liečiv podávaných liekov.

Vyššie dávky sa majú podávať parenterálne.

Pediatrická populácia

Metotrexát sa má u pediatrických pacientov používať s opatrnosťou. Pri liečbe sa majú dodržiavať liečebné protokoly pre deti, ktoré sú v súčasnosti publikované (pozri časť 4.4).

Dávky sú zvyčajne založené na BSA pacienta a udržiavacia liečba je dlhodobá liečba.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Metotrexát sa má u pacientov s poruchou funkcie obličiek používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Dávka u pacientov s reumatoidnou artritídou, juvenilnou artritídou, psoriázou a psoriatickou artritídou sa má upraviť nasledovne. V prípade onkologickej indikácie sa majú uplatniť aj odporúčania v publikovaných protokoloch.

Klírens kreatinínu (ml/min.)	% podanej dávky
> 60	100
30 - 59	50
< 30	Jylamvo sa nesmie podávať.

Porucha funkcie pečene

Metotrexát sa má podávať mimoriadne opatrne, ak vôbec, u pacientov so závažným existujúcim alebo predchádzajúcim ochorením pečene, najmä ak je zapríčinené alkoholom. Ak je hladina bilirubínu > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), metotrexát je kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie u detí mladších ako 3 roky sa neodporúča, keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti v tejto skupine pacientov.

Starší pacienti

U starších pacientov (65 rokov a starších) treba zväžiť zníženie dávky vzhľadom na zníženú funkciu pečene a obličiek, ako aj nízku rezervu kyseliny listovej, ktorá sa vyskytuje vo vyššom veku. Okrem toho sa odporúča pozorné sledovanie pacientov na možné skoré príznaky toxicity (pozri časti 4.4, 4.5, 4.8 a 5.2).

Pacienti s patologickým hromadením tekutiny (pleurálna efúzia, ascites)

Keďže počas metotrexátu môže byť u pacientov s patologickým hromadením tekutiny štvornásobne predĺžený, možno bude potrebné znížiť dávku a v niektorých prípadoch dokonca metotrexát vysadiť (pozri časti 4.4 a 5.2). O znížení dávky sa má rozhodnúť v závislosti od prípadu.

Spôsob podávania

Jylamvo je len na perorálne použitie.

Liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Roztok je pripravený na použitie a musí sa prehltnúť s malým množstvom vody, aby sa z ústnej dutiny odstránili akékoľvek zvyšky metotrexátu.

Súčasťou balenia je 10 ml perorálna dávkovacia striekačka na presné odmeranie predpísanej dávky (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

Ak perorálna cesta podávania nie je účinná, je indikovaná zmena na parenterálnu dávkovaciu formu. Metotrexát sa môže podávať intramuskulárne alebo subkutánne, čo sa odporúča u pacientov, ktorí nedostatočne absorbujú perorálnu formu metotrexátu, alebo ktorí zle znášajú perorálne podávanie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- porucha funkcie pečene (hladiny bilirubínu sú > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], pozri časť 4.2),
- alkoholizmus,
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej než 30 ml/min., pozri časť 4.2),
- existujúce poruchy krvi, napríklad hypoplázia kostnej drene, leukopénia, trombocytopénia alebo ťažká anémia,
- imunodeficiencia,
- závažné akútne alebo chronické infekcie, napríklad tuberkulóza a HIV,
- stomatitída, vredy v ústnej dutine a známe aktívne gastrointestinálne vredy,
- dojčenie (pozri časť 4.6),
- súbežné očkovanie živými vakcínami.

Ďalej pri iných ako onkologických indikáciách

- gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Perorálny roztok obsahuje 2 mg metotrexátu v každom ml roztoku; mierka dávkovacej striekačky je v ml a nie v mg; je potrebná opatrnosť, aby bol predpísaný správny objem dávkovania. Pacienti s reumatologickými alebo dermatologickými ochoreniami musia byť jednoznačne informovaní, že liečba sa podáva len jedenkrát týždenne a nie denne. Nesprávne použitie metotrexátu môže viesť k závažným, dokonca k fatálnym nežiaducim reakciám. Zdravotnícky personál a pacienti musia dostať jasné pokyny.

Lekár, ktorý liek predpisuje, by mal na lekárskom predpise uviesť deň užívania lieku.

Lekár, ktorý predpisuje, by sa mal uistiť, že pacient rozumie, že liek Jylamvo (metotrexát) sa užíva len jedenkrát týždenne.

Pacienti musia byť poučení o dôležitosti dodržiavania dávkovania jedenkrát týždenne.

Pacienti musia byť počas liečby primerane sledovaní, aby sa mohli zistiť a vyhodnotiť príznaky možných toxických účinkov alebo nežiaduce reakcie s minimálnym oneskorením.

Preto majú metotrexát podávať len lekári, alebo sa má podávať len pod dohľadom lekárov, ktorí majú poznatky a skúsenosti týkajúce sa liečby antimetabolitmi.

Mimoriadne prísne sledovanie pacienta je indikované po predchádzajúcej rádioterapii (najmä panvy), pri funkčnej poruche haematopoetického systému (napr. po predchádzajúcej rádioterapii alebo chemoterapii), pri zhoršení celkového stavu, ako aj v pokročilom veku a u veľmi malých detí.

Vzhľadom na možnosť závažných alebo dokonca fatálnych toxických reakcií má ošetrojúci lekár podrobne informovať pacientov o súvisiacich rizikách (vrátane skorých príznakov a symptómov toxicity) a odporúčaných bezpečnostných opatreniach. Pacientov treba informovať, že ak sa u nich vyskytnú akékoľvek symptómy predávkovania, musia to ihneď oznámiť lekárovi, a že symptómy predávkovania sa musia sledovať (vrátane pravidelných laboratórnych testov).

Dávky prekračujúce 20 mg (10 ml)/týždeň môžu súvisieť s výrazným zvýšením toxicity, najmä s útlmom kostnej drene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú byť vzhľadom na oneskorené vylučovanie metotrexátu

liečení mimoriadne opatrne a majú dostávať len nízke dávky metotrexátu (pozri časť 4.2).

Metotrexát sa má používať mimoriadne opatrne, ak vôbec, u pacientov so závažným ochorením pečene, najmä ak súvisí/súviselo s alkoholom.

Fertilita

Bolo hlásené, že metotrexát spôsobuje u ľudí poruchu fertility, oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu počas liečby a krátko po ukončení liečby, ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu počas obdobia podávania – tieto účinky sa zdajú byť reverzibilné po ukončení liečby.

Teratogenita – reprodukčné riziko

Metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, potrat a fetálne malformácie. Ženy vo fertilnom veku je preto potrebné informovať o možných účinkoch na reprodukciu, tehotenskej strate a kongenitálnych malformáciách. (pozri časť 4.6).

U iných ako onkologických indikácií musí byť pred použitím lieku Jylamvo potvrdená neprítomnosť tehotenstva. Pri liečbe žien v plodnom veku sa počas liečby a najmenej šesť mesiacov po liečbe musí používať účinná antikoncepcia.

Odporúčania o antikoncepcii u mužov nájdete v časti 4.6.

Odporúčané vyšetrenia a bezpečnostné opatrenia

Pred začatím liečby alebo pred obnovením liečby po rekonvalescencii

Kompletný krvný obraz s diferenciálnym krvným obrazom a počtom trombocytov, pečenevé enzýmy, bilirubín, sérová hladina albumínu, Rtg hrudníka a testy renálnej funkcie. Ak je to klinicky indikované, má sa vylúčiť tuberkulóza a hepatitída B a C.

Počas liečby

Počas prvých dvoch týždňov sa musia každý týždeň vykonať ďalej uvedené testy, potom každé dva týždne počas jedného mesiaca a následne v závislosti od počtu leukocytov a stability pacienta, najmenej jedenkrát za mesiac počas ďalších šiestich mesiacov a následne aspoň každé tri mesiace.

Po zvýšení dávky treba zvážiť zvýšenú frekvenciu sledovania. V krátkych intervaloch treba sledovať najmä starších pacientov na skoré príznaky toxicity (pozri časť 4.2).

- Vyšetrenie úst a hrdla na zmeny sliznice.
- Kompletný krvný obraz s diferenciálnym krvným obrazom a počtom trombocytov. Náhle sa môže vyskytnúť supresia hematopoézy vyvolaná metotrexátom aj pri zjavne bezpečnom dávkovaní. Akýkoľvek závažný pokles počtu leukocytov alebo trombocytov indikuje okamžité prerušenie liečby a príslušnú podpornú liečbu. Pacientov treba informovať, aby nahlásili lekárovi všetky príznaky a symptómy naznačujúce infekciu. U pacientov, ktorí súbežne používajú hematotoxické lieky (napr. leflunomid), treba pozorne sledovať krvný obraz a počet trombocytov.
- Testovanie funkcie pečene
Liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť, ak sa vyskytnú pretrvávajúce alebo významné abnormality vo funkčných testoch pečene, iných neinvasívnych vyšetreniach fibrózy pečene alebo v biopsii pečene.

Dočasné zvýšenie transamináz na dvoj- alebo trojnásobok hornej hranice normy bolo hlásené u pacientov s frekvenciou 13 – 20 %. Pretrvávajúce zvýšenie pečenevých enzýmov a/alebo zníženie sérového albumínu môže svedčiť o závažnej hepatotoxicite. V prípade pretrvávajúceho zvýšenia pečenevých enzýmov sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Histologickým zmenám, fibróze a zriedkavejšie cirhóze pečene nemusia predchádzať abnormálne testy funkcie pečene. Pri cirhóze sa vyskytujú prípady, keď sú transaminázy

normálne. Preto by sa okrem testov funkcie pečene mali zväžiť aj neinvazívne diagnostické metódy na monitorovanie stavu pečene. V jednotlivých prípadoch sa zväžiť biopsia pečene s prihliadnutím na komorbidity pacienta, jeho anamnézu a riziká spojené s biopsiou. Medzi rizikové faktory hepatotoxicity patrí nadmerná predchádzajúca konzumácia alkoholu, pretrvávajúce zvýšenie pečeňových enzýmov, anamnéza ochorenia pečene, rodinná anamnéza dedičných porúch pečene, diabetes mellitus, obezita a predchádzajúci kontakt s hepatotoxickými liekmi alebo chemikáliami a dlhodobá liečba metotrexátom.

Počas liečby metotrexátom sa nemajú podávať ďalšie hepatotoxické lieky, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5). U pacientov, ktorí súbežne užívajú iné hepatotoxické lieky, sa má dôkladnejšie sledovať hladina pečeňových enzýmov.

Zvýšená opatrnosť sa má venovať pacientom s inzulín-dependentným diabetom mellitus, pretože počas liečby metotrexátom sa v ojedinelých prípadoch vyvinula cirhóza pečene bez zvýšenia transamináz.

- Renálnu funkciu treba sledovať pomocou testov renálnej funkcie a analýz moču. Ak je zvýšená sérová hladina kreatinínu, dávka sa má znížiť. Ak je klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min, liečba metotrexátom sa nemá podávať (pozri časti 4.2 a 4.3).

Liečba stredne vysokými a vysokými dávkami metotrexátu sa nemá začínať pri hodnotách pH moču nižších ako 7,0. Alkalinizácia moču sa musí testovať opakovaným sledovaním pH (hodnota vyššia alebo rovná 6,8) aspoň prvých 24 hodín po začatí podávania metotrexátu.

- Vyšetrenie respiračného traktu - pacienti musia byť sledovaní na symptómy poruchy funkcie pľúc a v prípade potreby sa majú vykonať testy na funkciu pľúc. Symptómy súvisiace s pľúcami (najmä suchý, neproduktívny kašeľ) alebo nešpecifická pneumonitída, ktorá sa vyskytuje počas liečby metotrexátom, môžu byť príznakom potenciálne nebezpečného poškodenia a vyžadujú prerušenie liečby a pozorné sledovanie. Hoci sú klinické prejavy rôzne, pacienti s ochoreniami pľúc vyvolanými metotrexátom zvyčajne majú horúčku, kašeľ, dyspnoe alebo hypoxémiu. Aby sa mohla vylúčiť infekcia, musí sa vykonať Rtg hrudníka. Môže sa vyskytnúť akútna alebo chronická intersticiálna pneumónia, ktorá je často spojená s eozinofiliou, pričom boli hlásené úmrtia. Pacientov treba informovať o rizikách pneumónie a poučiť ich, aby ihneď vyhľadali lekára, ak sa u nich vyvinie pretrvávajúci kašeľ alebo pretrvávajúce dyspnoe.

Okrem toho bolo hlásené alveolárne krvácanie v pľúcach pri používaní metotrexátu v reumatologických a súvisiacich indikáciách. Táto príhoda môže tiež súvisieť s vaskulitídou a inými komorbiditami. Pri podozrení na alveolárne krvácanie v pľúcach je potrebné zväžiť rýchle vyšetrenie na potvrdenie diagnózy.

Metotrexát treba vysadiť u pacientov s pľúcnymi symptómami a treba vykonať okamžité vyšetrenie (vrátane Rtg hrudníka) na vylúčenie infekcie a nádorov. Ak je podozrenie na ochorenie pľúc vyvolané metotrexátom, má sa začať liečba kortikosteroidmi a liečba metotrexátom sa nemá obnoviť.

Pľúcne symptómy vyžadujú rýchle stanovenie diagnózy a prerušenie liečby metotrexátom. Ochorenia pľúc vyvolané metotrexátom, napríklad pneumonitída, sa môžu vyskytnúť akútne a kedykoľvek počas liečby a nie sú vždy úplne reverzibilné, pričom sa pozorovali pri všetkých dávkach (vrátane nízkych dávok 7,5 mg (3,75 ml)/týždeň).

Počas liečby metotrexátom sa môžu vyskytnúť oportúnne infekcie vrátane pneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Pneumocystis jiroveci*, ktorá sa tiež môže skončiť fatálne. Ak sa u pacienta vyvinú pľúcne symptómy, treba zväžiť možnosť pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Pneumocystis jiroveci*.

Mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s poruchou funkcie pľúc.

Mimoriadna opatrnosť sa tiež vyžaduje v prítomnosti neaktívnych chronických infekcií (napr. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitída B alebo C), keďže je možné, že tieto infekcie sa môžu aktivovať.

Porucha funkcie obličiek a pacienti s rizikom poruchy funkcie obličiek

Keďže sa metotrexát vylučuje hlavne obličkami, pri poruche funkcie obličiek sa predpokladajú zvýšené koncentrácie, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám.

Ak je možnosť poškodenia funkcie obličiek (napr. u starších pacientov), sledovanie sa má vykonávať v kratších intervaloch. To platí najmä vtedy, keď sa podávajú súbežne lieky, ktoré ovplyvňujú vylučovanie metotrexátu, alebo ktoré poškodzujú obličky (napr. NSAID), alebo lieky, ktoré potenciálne môžu viesť k narušeniu hematopoézy.

Ak sú prítomné rizikové faktory, napríklad porucha funkcie obličiek vrátane miernej poruchy funkcie obličiek, kombinované podávanie s NSAID sa neodporúča. Toxicitu metotrexátu môže tiež zvýšiť dehydratácia.

(Pozri sledovanie renálnej funkcie).

Imunitný systém

Keďže metotrexát pôsobí na imunitný systém, môže narušiť odpoveď na očkovanie a ovplyvniť výsledky imunologických testov. Nemá sa vykonávať súbežné očkovanie s použitím živých vakcín.

Malígne lymfómy

U pacientov užívajúcich metotrexát v nízkych dávkach sa môžu vyskytnúť malígne lymfómy a v takomto prípade treba liečbu prerušiť. Ak lymfómy neregredujú spontánne, musí sa začať cytotoxická liečba.

Pleurálne efúzie alebo ascites

Pred začatím liečby metotrexátom sa majú odsať pleurálne efúzie a ascites (pozri časť 4.2).

Ochorenia, ktoré spôsobujú dehydratáciu, napríklad vracanie, hnačka alebo stomatitída

Ochorenia, ktoré spôsobujú dehydratáciu, napríklad vracanie, hnačka alebo stomatitída, môžu zvýšiť toxicitu v dôsledku zvýšenej hladiny liečiva. V takomto prípade sa liečba metotrexátom musí prerušiť dotedy, kým symptómy nevymiznú.

Je dôležité stanoviť akékoľvek zvýšenie hladiny liečiva do 48 hodín liečby, v opačnom prípade sa môže vyskytnúť ireverzibilná toxicita metotrexátu.

Hnačka a ulceratívna stomatitída môžu byť príznakmi toxických účinkov a vyžadujú prerušenie liečby, v opačnom prípade sa môže vyskytnúť hemoragická enteritída a smrť v dôsledku perforácie čreva. Po výskyte hematemézy, stolice zafarbenej na čierne alebo krvi v stolici sa liečba musí prerušiť.

Suplementácia kyseliny listovej

Ak sa vyskytne akútna toxicita po metotrexáte, pacienti možno budú potrebovať liečbu kyselinou folínovou. U pacientov s reumatoidnou artritídou alebo psoriázou môže suplementácia kyseliny listovej alebo kyseliny folínovej znížiť metotrexátovú toxicitu, ako sú gastrointestinálne symptómy, stomatitída, alopecia a zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

Pred začiatkom suplementácie kyseliny listovej sa odporúča skontrolovať hladinu vitamínu B12, najmä u dospelých starších ako 50 rokov, keďže príjem kyseliny listovej môže maskovať nedostatok vitamínu B12.

Vitamínové prípravky

Vitamínové prípravky alebo iné prípravky obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znížiť účinnosť metotrexátu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Dermatitída a úpal

Počas liečby metotrexátom sa môže znova objaviť dermatitída a úpal vyvolané žiarením (vyvolané reakcie). Počas UV žiarenia a súbežného podávania metotrexátu sa môžu zhoršiť psoriatické lézie.

Kožná toxicita

Po jednej alebo viacerých dávkach metotrexátu boli hlásené závažné, niekedy smrteľné dermatologické reakcie vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm) alebo Stevensov-Johnsonov syndróm.

Encefalopatia/leukoencefalopatia

Keďže u pacientov s rakovinou liečených metotrexátom sa vyskytli prípady encefalopatie/leukoencefalopatie, nemôže sa to vylúčiť ani u pacientov, ktorí nemajú rakovinové indikácie.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov užívajúcich metotrexát, väčšinou v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). PML môže byť smrteľná a treba ju zvážiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov s novým nástupom alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými príznakmi.

Upozornenia týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje metylparahydroxybenzoát, sodnú soľ (E219) a etylparahydroxybenzoát (E214). Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov užívajúcich nízku dávku metotrexátu treba zvážiť riziko interakcie medzi NSAID a metotrexátom, najmä v prípade poruchy funkcie obličiek. Ak je potrebná kombinovaná liečba, treba sledovať krvný obraz a renálnu funkciu. Opatrnosť je potrebná, ak sa NSAID a metotrexát podávajú do 24 hodín, keďže v tomto prípade sa môže zvýšiť plazmatická koncentrácia metotrexátu, výsledkom čoho je zvýšená toxicita. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že podávanie NSAID vrátane kyseliny salicylovej vedie k zníženej tubulárnej sekrécii metotrexátu a tiež k silnejším toxickým účinkom lieku. V klinických skúšaníach, v ktorých sa NSAID a kyselina salicylová podávali adjuvantne pacientom s reumatoidnou artritídou, sa však nepozorovalo zvýšenie nežiaducich reakcií. Liečba reumatoidnej artritídy takýmito liekmi môže pokračovať počas liečby metotrexátom v nízkych dávkach, ale iba pod pozorným lekárskeym dohľadom.

Pacientov užívajúcich potenciálne hepatotoxické lieky počas liečby metotrexátom (napr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazín a retinoidy) je potrebné pozorne sledovať na zvýšenú hepatotoxicitu. Konzumácii alkoholu počas liečby metotrexátom sa treba vyhnúť (pozri časť 4.4). Pravidelná konzumácia alkoholu a podávanie ďalších hepatotoxických liekov zvyšuje pravdepodobnosť hepatotoxických nežiaducich reakcií na metotrexát. Podávanie ďalších hematotoxických liekov (napr. metamizolu) zvyšuje pravdepodobnosť závažných hematotoxických nežiaducich reakcií na metotrexát.

Treba mať na pamäti farmakokinetické interakcie medzi metotrexátom, antikonvulzívami (znížená sérová koncentrácia metotrexátu) a 5-fluóruracilom (zvýšený polčas 5-fluóruracilu).

Salicyláty, fenylobutazón, difenylhydantoín (= fenytoín), barbituráty, trankvilizéry, perorálna antikoncepcia, tetracyklíny, amidopyrínové deriváty, sulfónamidy, tiazidové diuretiká, perorálne hypoglykemiká, doxorubicín a kyselina p-aminobenzoová vytesňujú metotrexát z väzby na sérový albumín, čím sa zvyšuje biologická dostupnosť a tiež toxicita (nepriame zvýšenie dávky).

Probenecid a slabé organické kyseliny môžu tiež znížiť tubulárnu sekréciu metotrexátu, a tak spôsobiť nepriame zvýšenie dávky.

Antibiotiká, napríklad penicilíny, glykopeptidy, sulfónamidy, ciprofloxacín a cefalotín môžu v individuálnych prípadoch znížiť renálny klírens metotrexátu, takže sa môžu vyskytnúť zvýšené sérové koncentrácie metotrexátu, sprevádzané hematologickou a gastrointestinálnou toxicitou. Perorálne antibiotiká, napríklad tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbovateľné širokospektrálne antibiotiká môžu znížiť črevnú absorpciu metotrexátu alebo narušiť enterohepatálnu cirkuláciu inhibíciou črevnej flóry alebo supresiou bakteriálneho metabolizmu.

V prípade (predchádzajúcej) liečby liekmi, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na kostnú dreň (napr. sulfónamidy, trimetoprim/sulfametoxazol, chloramfenikol, pyrimetamín), sa musí vziať na vedomie možnosť hematopoetických porúch.

Súbežná liečba s liekmi, ktoré môžu spôsobiť nedostatok kyseliny listovej (napr. sulfónamidy, trimetoprim/sulfametoxazol) môže viesť k zvýšenej toxicite metotrexátu. Preto je potrebná mimoriadna opatrnosť u pacientov s existujúcim nedostatkom kyseliny listovej.

A naopak, súbežné podávanie liekov obsahujúcich kyselinu folínovú alebo vitamínových prípravkov obsahujúcich kyselinu listovú alebo deriváty môže narušiť účinnosť metotrexátu.

Kombinácia metotrexátu a sulfasalazínu môže zvýšiť účinok metotrexátu, keďže sulfasalazín spôsobuje inhibíciu syntézy kyseliny listovej. Môže to viesť k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií, hoci v niekoľkých štúdiách sa to pozorovalo len u niekoľkých pacientov.

Cyklosporín môže zosilniť účinnosť a toxicitu metotrexátu. Keď sa používa táto kombinácia, existuje riziko nadmernej imunosupresie s rizikom lymfoproliferácie.

Použitie oxidu dusného môže zosilniť účinok metotrexátu na metabolizmus kyseliny listovej, čo môže viesť k zvýšenej toxicite ako napríklad k ťažkej nepredvídateľnej myelosupresii a stomatitíde a pri intratekálnom podaní k zvýšenej závažnej a nepredvídateľnej neurotoxicite. Tento účinok je síce možné znížiť podaním folinátu vápenatého, ale súbežnému podávaniu oxidu dusného a metotrexátu je nutné sa vyhnúť.

Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy, ako je omeprazol alebo pantoprazol, môže viesť k interakciám: súbežné podávanie metotrexátu a omeprazolu viedlo k oneskorenému renálnemu vylučovaniu metotrexátu. V jednom prípade, keď sa metotrexát kombinoval s pantoprazolom, renálne vylučovanie metabolitu 7-hydroxymetotrexátu bolo inhibované a vyskytla sa myalgia a triaška.

Použitie prokarbazínu počas liečby metotrexátom vo vysokých dávkach zvyšuje riziko poškodenia renálnej funkcie.

Počas liečby metotrexátom sa treba vyhnúť nadmernej konzumácii nápojov obsahujúcich kofeín alebo teofylín (káva, kofeínové nápoje, čierny čaj), keďže účinok metotrexátu môže byť znížený v dôsledku možnej interakcie medzi metotrexátom a metylxantínmi na adenosínových receptoroch.

Kombinovaná liečba metotrexátom a leflunomidom môže zvýšiť riziko pancytopénie.

Kombinovaná liečba metotrexátom a imunomodulačnými liekmi sa musí používať opatrne, najmä v prípade ortopedickej operácie, keď je vysoké riziko infekcie.

Cholestyramín môže zvýšiť vylučovanie metotrexátu mimo obličiek kvôli interferencii s enterohepatálnou cirkuláciou.

Pri kombinácii s ďalšími cytostatickými liekmi treba vziať na vedomie možnosť oneskoreného klírensu metotrexátu.

Rádioterapia počas používania metotrexátu môže zvýšiť riziko nekrózy mäkkých tkanív alebo kostí.

Metotrexát môže znížiť klírens teofylínu. Počas súbežnej liečby metotrexátom preto treba sledovať

sérové koncentrácie teofylínu.

Súbežné podávanie merkaptopurínu a metotrexátu môže zvýšiť biologickú dostupnosť merkaptopurínu, možno v dôsledku inhibície metabolizmu merkaptopurínu.

Vzhľadom na možné účinky na imunitný systém môže metotrexát interferovať s výsledkami očkovania a testov (imunologické postupy na posúdenie imunitnej reakcie). Počas liečby metotrexátom sa treba vyhnúť súbežnému očkovaniu živými vakcínami (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy nesmú počas liečby metotrexátom otehotnieť a musia počas liečby metotrexátom a aspoň 6 mesiacov po liečbe používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Pred začiatkom liečby musia byť ženy v plodnom veku informované o rizikách malformácií súvisiacich s metotrexátom a prípadné tehotenstvo je vždy potrebné vylúčiť vhodnými metódami, napr. tehotenským testom. Počas liečby sa má vykonanie tehotenského testu podľa klinickej potreby zopakovať (napr. po vynechaní antikoncepcie). Pacientky – ženy, ktoré môžu mať deti, musia byť poučené ohľadom zabránenia a plánovania tehotenstva.

Antikoncepcia u mužov

Nie je známe, či je metotrexát prítomný v sperme. V štúdiách na zvieratách bolo preukázané, že metotrexát je genotoxický, takže riziko genotoxických účinkov na bunky spermy nie je možné úplne vylúčiť. Obmedzené klinické dôkazy nenaznačovali zvýšené riziko malformácií alebo potratov po vystavení otca nízkodávkovej liečbe (menej ako 30 mg [15 ml]/týždeň). U vyšších dávok nie sú dostatočné dáta na odhadnutie rizika malformácií alebo potratu po expozícii otca.

Ako bezpečnostné opatrenia sa sexuálne aktívnym pacientom – mužom, a ich partnerkám – odporúča používať spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a po dobu 3 mesiacov po ukončení podávania metotrexátu. Muži nesmú darovať spermu počas liečby a 3 mesiacov po ukončení podávania metotrexátu.

Gravidita

Metotrexát je v iných ako onkologických indikáciách počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Ak nastane tehotenstvo počas liečby metotrexátom a šesť mesiacov po ukončení tejto liečby, je nutná konzultácia s lekárom ohľadom rizika škodlivých účinkov na dieťa, ktoré súvisia s liečbou, a na potvrdenie normálneho vývoja plodu sa má vykonať sonografické vyšetrenie. V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita metotrexátu, najmä počas prvého trimestra (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že metotrexát je pre ľudí teratogénny; bolo hlásené, že spôsobuje smrť plodu, potraty a/alebo vrodené abnormality (napríklad kraniofaciálne, kardiovaskulárne, centrálného nervového systému a končatinové).

Metotrexát je silným ľudským teratogénom, ktorý zvyšuje riziko spontánneho potratu, spomalenia vnútromaternicového rastu a kongenitálnych malformácií v prípade expozície počas tehotenstva.

- Spontánne potraty boli hlásené u 42,5 % tehotných žien vystavených nízkodávkovej liečbe metotrexátom (menej ako 30 mg [15 ml]/týždeň), v porovnaní s hláseným výskytom 22,5 % u pacientov so zodpovedajúcim ochorením liečeným liekmi inými ako metotrexát.
- Závažné vrodené defekty sa vyskytovali u 6,6 % živonarodených detí u žien vystavených nízkodávkovej liečbe metotrexátom (menej ako 30 mg [15 ml]/týždeň) počas tehotenstva, v porovnaní s približne 4 % živonarodených detí u pacientov so zodpovedajúcim ochorením liečeným liekmi inými ako metotrexát.

Nie je dostatok dát ohľadom expozície v tehotenstve vyššej ako 30 mg (15 ml)/týždeň, ale očakáva sa vyššia miera spontánnych potratov a vrodených malformácií, najmä v dávkach bežne používaných v onkologických indikáciách.

Ak sa metotrexát prestal užívať pred počatím, boli hlásené normálne gravidity.

Ak sa metotrexát používa v onkologických indikáciách, nemá sa podávať počas gravidity, najmä počas prvého trimestra gravidity. Prínos liečby sa musí v každom individuálnom prípade zvážiť v porovnaní s možným rizikom pre plod. Ak sa liek používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania metotrexátu, má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Keďže metotrexát prechádza do materského mlieka a môže spôsobiť toxicitu u dojčených detí, liečba je počas obdobia laktácie kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak je použitie počas obdobia laktácie nevyhnutné, dojčenie sa má pred liečbou zastaviť.

Fertilita

Metotrexát ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu a môže znížiť fertilitu. Bolo hlásené, že u ľudí metotrexát spôsobuje oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu. Zdá sa, že vo väčšine prípadov sú tieto účinky po ukončení liečby reverzibilné. V onkologických indikáciách sa ženám, ktoré plánujú otehotnieť, odporúča vyhľadať pred liečbou genetické poradenské centrum, ak je to možné, a muži by sa mali pred začatím liečby poradiť ohľadom možnosti konzervácie spermií, keďže metotrexát môže byť genotoxický vo vyšších dávkach (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Metotrexát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže počas liečby sa môžu vyskytnúť poruchy centrálnej nervovej sústavy, napríklad únava, závraty alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkovo sa usudzuje, že výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov závisia od dávky.

Pri antineoplastickej liečbe sú myelosupresia a mukozitída prevládajúce toxické účinky metotrexátu limitujúce dávku. Závažnosť týchto reakcií závisí od dávky, spôsobu a trvania aplikácie metotrexátu. Mukozitída sa zvyčajne vyskytuje asi 3 až 7 dní po aplikácii metotrexátu, leukopénia a trombocytopénia sa vyskytujú o niekoľko dní neskôr. U pacientov bez narušenia mechanizmov vylučovania sú myelosupresia a mukozitída zvyčajne reverzibilné do 14 až 28 dní.

K najzávažnejším nežiaducim účinkom metotrexátu patrí útlm kostnej drene, pľúcna toxicita, hepatotoxicita, renálna toxicita, neurotoxicita, tromboembolické udalosti, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Najčastejšie (veľmi časté) pozorované nežiaduce účinky metotrexátu zahŕňajú gastrointestinálne poruchy (napr. stomatitída, dyspepsia, abdominálna bolesť, nauzea, strata chuti do jedla) a testy funkcie pečene mimo normy (napr. zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALAT), aspartátaminotransferázy (ASAT), bilirubínu, alkalickej fosfatázy). Ďalšie často (časté) sa vyskytujúce nežiaduce účinky sú leukopénia, anémia, trombopénia, bolesť hlavy, únava, ospalosť, pneumónia, intersticiálna alveolitída/pneumonitída, často spojené s eozinofiliou, vredy v ústach, hnačka, exantém, erytém a pruritus.

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií závisia od dávky a frekvencie podávania metotrexátu. Keďže závažné nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť aj pri nízkych dávkach, je veľmi dôležité, aby ošetrojúci lekár pacientov pozorne sledoval (pozri časť 4.4).

Väčšina nežiaducich reakcií je reverzibilná, ak sa zistia včas. Ak sa vyskytnú takéto nežiaduce reakcie, má sa znížiť dávka alebo prerušiť liečba a majú sa použiť príslušné opatrenia (pozri časť 4.9). Liečba metotrexátom sa má obnoviť s mimoriadnou opatrnosťou po dôkladnom zvážení potreby liečby a so zvýšenou obozretnosťou pri možnom opätovnom výskyte toxicity.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie v tabuľke sú definované podľa konvencií MedDRA:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Infekcie	Oportúnne infekcie (niekedy smrteľné)	Herpes zoster	Sepsa Infekcie vyvolané cytomegalovírusom	Nokardióza, mykóza zapríčinená druhmi <i>Histoplasma</i> a <i>Cryptococcus</i> , rozšírený herpes simplex
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Lymfóm ¹			
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, trombocytopénia, anémia	Pancytopenia, agranulocytóza, haematopoetické poruchy	Megaloblastická anémia	Útlm kostnej drene (závažný priebeh), aplastická anémia, lymfoproliferatívna porucha ² , eozinofília, neutropénia, lymfadenopatia	Hemorágie
Poruchy imunitného systému			Alergické reakcie, anafylaktický šok, horúčka, zimnica		Imunosupresia, alergická vaskulitída (závažný toxický symptóm), hypogamaglobulinémia	
Poruchy metabolizmu a výživy			<i>Diabetes mellitus</i>			
Psychické poruchy			Depresia	Výkyvy nálady	Insomnia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, únava, ospalosť	Kŕče, vertigo, zmätenosť	Hemiparéza, paréza	Cerebrálny edém, akútna aseptická meningitída s meningizmom (paralýza, vracanie), letargia, prechodná mierna kognitívna dysfunkcia, psychózy, afázia, bolesť, muskulárna asténia, parestézia/hypestézia,	Encefalopatia/Leukoencefalopatia

					zmeny vnímania chuti (kovová chuť), podráždenosť, dyzartria, nezvyčajné pocity v lebke, tinitus	
Poruchy oka				Závažné poruchy zraku	Retinopatia, konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Perikarditída, perikardiálna efúzia, perikardiálna tamponáda		
Poruchy ciev				Tromboembolické reakcie (vrátane arteriálnej a cerebrálnej trombózy, tromboflebitída, trombóza hlbokých žíl v nohách, trombóza retinálnej žily, pľúcna embólia), hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Intersticiálna alveolitída/pneumónia (môže byť smrteľná)	Pľúcna fibróza	Respiračná paralýza, reakcie podobné bronchiálnej astme, ako je kašeľ, dyspnoe a patologické zmeny v testoch funkcie pľúc, faryngitída	Pneumónia spôsobená mikroorganizmom <i>Pneumocystis jiroveci</i> a ďalšie infekcie pľúc, chronická obštrukčná choroba pľúc, pleurálna efúzia	Alveolárne krvácanie v pľúcach ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Strata chuti do jedla, nauzea, vracanie, abdominálna bolesť, zápal a ulcerácia sliznice v ústach a hrdle, stomatitída, dyspepsia	Hnačka	Ulcerácia a krvácanie gastrointestinálneho traktu	Pankreatitída, enteritída, malabsorpcia, meléna, gingivitída	Toxický megakolon, hemateméza	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalické fosfatázy a bilirubínu)		Steatóza, fibróza a cirhóza pečene, zníženie sérovej hladiny albumínu	Akútna hepatitída a hepatotoxicita	Akútna degenerácia pečene, zlyhanie pečene, reaktivácia chronickej hepatitídy,	Hepatitída a zlyhanie pečene ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Erytém, exantém, pruritus	Závažné toxické prejavy: vaskulitída,	Zvýšené zmeny pigmentácie	Akútna paronychia, furunkulóza, telangiektázia,	Exfoliácia kože / exfoliatívna dermatitída

			herpetiformné kožné erupcie, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), zvýšený výskyt reumatických uzlov, bolestivé erózie psoriatického plaku, fotosenzitivita, zvýšená kožná pigmentácia, vypadávanie vlasov, pomalé hojenie rán, urtikária	nechtov, onycholýza, akné, petechie, modriny, multiformný erytém, kožné erytematózne erupcie, psoriatické lézie sa môžu zhoršiť pri súbežnej UV terapii, môže sa znova vrátiť radiačná dermatitída a úpal	hidradenitída	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Osteoporóza, artralgia, myalgia,	stresová zlomenina		Osteonekróza čeľuste (sekundárna k lymfoproliferatívnym poruchám)
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefropatia, zápal a ulcerácia močového mechúra (možno s hematuriou), dyzúria	Zlyhanie obličiek, oligúria, anúria, azotémia	Proteinúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Vaginálny zápal a ulcerácia	Oligospermia, menštruačná dysfunkcia	Neplodnosť, strata libida, impotencia, vaginálny výtok, gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					Horúčka	Edém

¹Môže byť reverzibilný - pozri časť 4.4.

²Lymfóm/lymfoproliferatívne poruchy: boli hlásené individuálne prípady lymfómu a iných lymfoproliferatívnych porúch, ktoré sa v mnohých prípadoch zmiernili pri ukončení liečby metotrexátom.

³Bolo hlásené pri používaní metotrexátu v reumatologických a súvisiacich indikáciách.

⁴Pozri informácie k biopsii pečene v časti 4.4.

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospelých budú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania

Symptómy po perorálnom predávkovaní ovplyvňujú hlavne hematopoetický a gastrointestinálny

systém.

K symptómom patrí leukocytopénia, trombocytopénia, anémia, pancytopénia, neutropénia, myelosupresia, mukozitída, stomatitída, vredy v ústach, nauzea, vracanie, gastrointestinálne vredy a krvácanie.

Boli hlásené prípady predávkovania, niekedy smrteľné, ktoré boli zapríčinené nesprávnym denným príjmom perorálneho metotrexátu namiesto príjmu raz týždenne. V týchto prípadoch boli často hlásenými symptómami hematologické a gastrointestinálne reakcie.

Vyskytli sa prípady úmrtia v dôsledku sepsy, septického šoku, zlyhania obličiek a aplastickej anémie.

Terapeutický manažment predávkovania

Špecifickým antidotom na neutralizáciu nežiaducich toxických účinkov metotrexátu je folinát vápenatý. V prípade náhodného predávkovania sa má do 1 hodiny podať intravenózne alebo intramuskulárne dávka folinátu vápenatého, ktorá je rovnaká alebo vyššia ako použitá dávka metotrexátu, ktorá spôsobila problémy a dávkovanie má pokračovať dovtedy, kým sérová koncentrácia metotrexátu nie je nižšia ako 10^{-7} mol/l.

V prípade masívneho predávkovania bude možno potrebná hydratácia a alkalizácia moču na prevenciu precipitácie metotrexátu a/alebo jeho metabolitov v renálnych tubuloch. Nepreukázalo sa, že hemodialýza alebo peritoneálna dialýza zlepšujú vylučovanie metotrexátu. Uvádza sa, že efektívny klírens metotrexátu sa dosiahne pomocou okamžitej intermitentnej hemodialýzy s použitím dialyzéra s tokom vysokej intenzity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX03

Mechanizmus účinku

Metotrexát je antagonist kyseliny listovej, teda antimetabolit, patrí do skupiny cytotoxických liečiv. Pôsobí ako kompetitívny inhibítor enzýmu dihydrofolátreduktáza, čím inhibuje syntézu DNA.

Doteraz nebolo možné objasniť, či je účinnosť metotrexátu v manažmente psoriázy, psoriatickej artritídy a chronickej polyartritídy spôsobená protizápalovým alebo imunosupresívnym účinkom, alebo do akej miery k tomuto účinku prispieva metotrexátom vyvolané zvýšenie extracelulárnej koncentrácie adenosínu v miestach zápalu.

Rýchlo proliferujúce tkanivo, napríklad malígne bunky, kostná dreň, fetálne bunky, kožný epitel a sliznica je zvyčajne citlivejšie na tento účinok metotrexátu. Bunková proliferácia v malígnych nádoroch je zvyčajne vyššia ako v normálnom tkanive, a preto môže mať metotrexát pretrvávajúci účinok na malígny rast bez spôsobenia ireverzibilného poškodenia normálneho tkaniva.

Pri psoriáze je bunková proliferácia epitelu výrazne zvýšená v porovnaní s normálnou kožou. Tento rozdiel v miere bunkovej proliferácie je rozhodujúci na použitie metotrexátu pri mimoriadne závažnej, generalizovanej psoriáze a psoriatickej artritíde odolnej voči liečbe.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa metotrexát absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Ak sa podáva v nízkych dávkach ($7,5 \text{ mg/m}^2$ až 80 mg/m^2 plochy povrchu tela), priemerná biologická dostupnosť metotrexátu je približne 70 %, ale sú možné výrazné intra- a interindividuálne zmeny (25-100 %). Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahnu do 1-2 hodín.

Údaje z randomizovaného skúšania u pacientov s juvenilnou reumatoidnou artritídou (vo veku 2,8 až 15,1 roka) vyplýva väčšia perorálna biologická dostupnosť metotrexátu pri používaní lieku nalačno. U detí s JIA sa oblasť pod plochou časovej krivky plazmatickej koncentrácie normalizovanej na dávku (AUC) metotrexátu zvyšovala s vekom detí a bola nižšia ako u dospelých. AUC metabolitu 7-hydroxymetotrexátu normalizovaná na dávku nebola závislá od veku.

Distribúcia

Väzba metotrexátu na sérové proteíny je približne 50 %. Po distribúcii sa zhromažďuje hlavne v pečeni, obličkách a slezine vo forme polyglutamátov, ktoré sa tu môžu uchovávať týždne alebo mesiace.

Priemerný terminálny polčas je 6-7 hodín a vykazuje značné výkyvy (3-17 hodín). Polčas u pacientov s tretím distribučným priestorom (pri pleurálnej efüzii, ascite) môže byť predĺžený až štvornásobne.

Biotransformácia

Približne 10 % podanej dávky metotrexátu sa metabolizuje v pečeni. Hlavný metabolit je 7-hydroxymetotrexát.

Eliminácia

Vylučovanie prebieha prevažne v nezmenenej forme glomerulárnou filtráciou a aktívnou sekréciou v proximálnych tubuloch v obličkách.

Približne 5-20 % metotrexátu a 1-5 % 7-hydroxymetotrexátu sa vylučuje žľou. Existuje jasná enterohepatálna cirkulácia.

Vylučovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek je výrazne oneskorené. Narušené vylučovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je v súčasnosti známe.

Metotrexát prechádza u potkanov a opíc cez placentárnu bariéru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

V štúdiách chronickej toxicity na myšiach, potkanoch a psoch sa toxické účinky pozorovali vo forme gastrointestinálnych lézií, myelosupresie a hepatotoxicity.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Dlhodobé štúdie na potkanoch, myšiach a škrečkoch neodhalili žiadne dôkazy o tumorogénnom potenciáli metotrexátu. Metotrexát indukuje génové a chromozómové mutácie *in vitro* a *in vivo*. Existuje podozrenie na mutagénny účinok u ľudí.

Reprodukčná toxikológia

Teratogénne účinky sa pozorovali pri štyroch druhoch (potkany, myši, králiky, mačky). U opíc makak rézus sa nevyskytli žiadne malformácie porovnateľné s malformáciami pozorovanými u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 400
glycerol
pomarančová príchuť
sukralóza
etylparahydroxybenzoát (E214)
metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219)
kyselina citrónová, monohydrát
citronan sodný

čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaša

18 mesiacov.

Po prvom otvorení

3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú (pozri časť 6.6).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

75 ml fľaša z jantárového skla typu III s uzáverom bezpečným pre deti s poistným krúžkom (polypropylén s expandovanou polyetylénovou podložkou) obsahujúca 60 ml perorálneho roztoku.

Každé balenie obsahuje jednu fľašu, LDPE adaptér na fľašu a 10 ml bielu polypropylénovú dávkovaciu striekačku (s veľkými dielmi po 1 ml a s malými dielmi po 0,25 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečné zaobchádzanie

Každý, kto zaobchádza s metotrexátom, si má umyť ruky pred podaním dávky a po podaní dávky. Rodičia a opatrovatelia majú pri manipulácii s metotrexátom použiť jednorazové rukavice na zníženie rizika expozície.

Musí sa zabrániť kontaktu s kožou alebo sliznicou. Ak sa metotrexát dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, okamžite treba dôkladne umyť zasiahnuté miesto mydlom a vodou.

Rozliaty liek sa musí ihneď utrieť.

Tehotné ženy, ženy, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré dojčia, nemajú manipulovať s metotrexátom.

Rodičov, opatrovateľov a pacientov treba informovať, aby metotrexát uchovávali mimo dosahu detí, najlepšie v zamknutej skrinke.

Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu neporušenosti lieku a minimalizovanie rizika náhodného rozliatia.

Pri manipulácii s cytostatikami treba postupovať obozretne.

Pokyny na použitie striekačky, ktorá je súčasťou balenia

1. Pred manipuláciou si nasadíte jednorazové rukavice.
2. Fľašu potraсте.
3. Odstráňte z fľaše uzáver a pevne nasadíte adaptér na vrchnú časť fľaše.
4. Hrot dávkovacej striekačky zatlačte do otvoru v adaptéri.

5. Otočte fľašu hore dnom.
6. POMALY zaťahujte piest striekačky, aby sa liek nasával z fľaše do striekačky, kým sa NAJŠIRŠIA časť piestu bielej striekačky neprekrýva so značkou označujúcou potrebnú dávku na čiernej striekačke. NEVYKONÁVAJTE meranie k úzkemu hrotu piestu. Ak sú v striekačke vzduchové bubliny, postup opakujte dovtedy, kým sa bubliny neodstránia.
7. Fľaše prevráťte naspäť a opatrne vytiahnite striekačku z adaptéra, pričom striekačku držte za valec, a nie za piest.
8. Skontrolujte, či je dávka v striekačke správna.
9. Pred podaním lieku sa uistite, že pacient sedí alebo stojí.
10. jemne zasunúť hrot striekačky do úst pacienta a nasmerujte ho do vnútornej strany líca.
11. Pomaly a jemne zatlačajte piest, aby ste liek jemne vstrekli do vnútornej strany líca. **NEZATLÁČAJTE** piest prudko a liek **NEVSTREKujte** do zadnej časti úst alebo hrdla, lebo to môže spôsobiť dusenie. Piest sa má vťahovať jemne do sediacej polohy, kým nezapadne na miesto.
12. Vyberte striekačku z úst pacienta.
13. Požiadajte pacienta, aby liek prehltol a zapil malým množstvom vody, aby sa zabezpečilo, že v ústach neostanú zvyšky lieku.
14. Fľašu znova uzavrite a adaptér ponechajte na mieste. Uistite sa, či je fľaša dôkladne uzavretá.
15. Ihneď po použití umyte striekačku teplou mydlovou vodou a dôkladne opláchnite. Striekačka sa má držať pod vodou a piest sa má niekoľkokrát vtiahnuť dnu a von, kým sa zvnútra striekačky vrátane hrotu neodstránia všetky stopy lieku. Piest a valec sa potom majú oddeliť a dôkladne umyť v teplej mydlovej vode. Následne sa majú dôkladne opláchnuť pod **STUDENOU** vodou, nadbytočná voda sa má otriast' pred utretím suchou čistou papierovou utierkou. Piest a valec sa majú uchovávať v čistej suchej nádobe s liekom a pred ďalším použitím znova zložiť. Všetky časti striekačky majú byť pred jej použitím pri podaní ďalšej dávky úplne suché.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1172/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. marca 2017
Dátum predĺženia registrácie: 22. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (<http://www.ema.europa.eu>)

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Wasdell Europe Limited
IDA Dundalk Science and Technology Park,
Mullagharlin, Dundalk, Co. Louth
A91 DETO,
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Jylamvo na trh v každom členskom štáte držiteľ rozhodnutia o registrácii musí spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formu vzdelávacích materiálov vrátane spôsobov komunikácie, distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí pravdepodobne budú liek Jylamvo predpisovať alebo vydávať, v každom členskom štáte, v ktorom je liek Jylamvo uvedený na trh, mali prístup k tomuto vzdelávaciemu balíčku:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- písomná informácia pre používateľov,
- príručka pre zdravotníckych pracovníkov,
- karta pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať tieto kľúčové informácie:

- pripomenutie dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií na liek,
- informácia o zodpovednosti lekára predpisujúceho liek určiť, ktorí pacienti môžu byť vhodní na domáce alebo samostatné podávanie lieku Jylamvo. Zdravotnícki pracovníci majú pri každom predpísaní lieku informovať pacienta a/alebo opatrovateľa o tom, ako odmerať predpísanú dávku,
- podrobný opis sily roztoku a objemov dávky na objasnenie vhodnej dávky perorálneho roztoku,
- informácie o liečbe liekom Jylamvo, o podávaní a dávkovaní,
- informácie o dôležitosti uvedenia jasných pokynov v predpise o dávkovaní jedenkrát týždenne, o stanovenom dni užívania, o nepoužívaní skratiek; okrem toho sa má dávka vždy predpisovať v mg so zodpovedajúcim objemom v ml podľa skutočného veku pacienta,
- potreba informovať pacientov a ich príbuzných/opatrovateľov o dávkovaní jedenkrát týždenne,
- lekárnik má poučiť pacienta o neúmyselnom podávaní jedenkrát denne namiesto jedenkrát týždenne,
- potenciálne fatálne predávkovanie v dôsledku chýb v medikácii, vrátane denného namiesto týždenného užívania,
- príčiny chýb v medikácii, závažnosť a výsledky,
- odporúčanie sledovať pacientov na príznaky a symptómy predávkovania (ktoré prevažne postihujú hematopoetický a gastrointestinálny systém),
- liečba predávkovania (vrátane použitia folinátu vápenatého a prerušenia dávkovania).

Karta pacienta musí obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- pripomenutie pacientom, ktorí užívajú metotrexát na indikáciu vyžadujúcu týždenný režim dávkovania, aby liek užívali len jedenkrát týždenne a napísali si do karty deň v týždni, keď užívajú liek,
 - informáciu o závažných nežiaducich účinkoch, ktoré môžu byť fatálne a o príznakoch predávkovania a potrebných krokoch v prípade výskytu týchto príznakov; čo umožní pacientovi včas vyhľadať lekársku pomoc,
 - odporúčanie kartu vždy ukázať zdravotníckym pracovníkom a upozorniť ich na dávkovanie metotrexátu jedenkrát týždenne (napr. pri prijatí do nemocnice, zmene opatrovateľa apod.)
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má zaviesť schválené ciele sledovacie dotazníky pre všetky medikačné chyby vedúce k predávkovaniu.	od dátumu oznámenia o rozhodnutí Komisie *

*Referral EMEA/H/A-31/1463

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Jylamvo 2 mg/ml perorálny roztok
metotrexát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg metotrexátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje E214 a E219.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

60 ml fľaša
adaptér na fľašu
10 ml dávkovacia striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Užívajte podľa predpisu lekára pomocou priloženej dávkovacej striekačky.

Pred použitím potraste.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri artritíde a psoriáze užívajte len jedenkrát týždenne v (uved'te celý názov dňa v týždni, kedy sa má liek užívať).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: zaobchádzajte s opatrnosťou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zlikvidujte 3 mesiace po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1172/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jylamvo 2 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Jylamvo 2 mg/ml perorálny roztok
metotrexát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg metotrexátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje E214 a E219.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok.

60 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Užívajte podľa predpisu lekára pomocou priloženej dávkovacej striekačky.

Pred použitím potraste.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri artritíde a psoriáze užívajte len jedenkrát týždenne.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zlikvidujte 3 mesiace po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Therakind (Europe) Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1172/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neuplatňuje sa

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neuplatňuje sa

TEXT KARTY PACIENTA

TÁTO KARTA PACIENTA JE URČENÁ IBA PRE PACIENTOV, KTORÍ UŽÍVAJÚ LIEK OBSAHJÚCI METOTOTREXÁT NA ARTRITÍDU A PSORIÁZU.

AK METOTOTREXÁT UŽÍVATE NA JEDNU Z VYŠŠIE UVEDENÝCH INDIKÁCIÍ, UŽÍVAJTE METOTOTREXÁT LEN JEDENKRÁT TÝŽDENNE.

Sem napíšte celý názov dňa v týždni, kedy sa liek má užívať: _____

Neužívajte viac, ako je predpísaná dávka.

Predávkovanie môže viesť k závažným nežiaducim účinkom a môže byť smrteľné.

Príznaky predávkovania sú napr. bolesť hrdla, horúčka, vredy v ústach, hnačka, vracanie, kožné vyrážky, krvácanie alebo nezvyčajná slabosť. Ak si myslíte, že ste užili viac, ako je predpísaná dávka, ihneď sa poraďte s lekárom.

Túto kartu vždy ukážte zdravotníckym pracovníkom, ktorí nie sú oboznámení s vašou liečbou metotrexátom, aby ste ich upozornili na užívanie jedenkrát týždenne (napr. pri prijatí do nemocnice, zmene starostlivosti).

Viac informácií nájdete v písomnej informácii pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jylamvo 2 mg/ml perorálny roztok metotrexát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jylamvo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Jylamvo
3. Ako používať Jylamvo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jylamvo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jylamvo a na čo sa používa

Jylamvo je liek, ktorý:

- potláča rast určitých buniek v tele, ktoré sa rýchlo množia (protirakovinový liek),
- zmiernuje nežiaduce reakcie vlastných obranných mechanizmov tela (imunosupresívny liek),
- má protizápalový účinok.

Jylamvo sa používa u pacientov s:

- nasledujúcimi reumatickými a kožnými ochoreniami:
 - o aktívna reumatoidná artritída (RA) u dospelých,
 - o polyartritické formy (ak je postihnutých päť a viac kĺbov) aktívnej závažnej juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA) u dospievajúcich a detí vo veku 3 rokov a starších, ak odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) nie je dostatočná,
 - o závažná invalidizujúca psoriáza nereagujúca na liečbu, ktorá dostatočne neodpovedá na iné formy liečby, ako je fototerapia, liečba psoralénom a ultrafialovým žiarením pásma A (PUVA) a retinoidmi, ako aj závažná psoriáza, ktorá tiež postihuje kĺby (psoriatická artritída) u dospelých pacientov,
- akútna lymfoblastová leukémia (ALL) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 3 rokov a starších.

Ak sa necítite lepšie, alebo ak sa cítite horšie, musíte to povedať lekárovi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Jylamvo

Neužívajte Jylamvo

- ak ste alergický na metotrexát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažnú poruchu funkcie obličiek (alebo váš lekár označil túto poruchu ako závažnú),
- ak máte poruchu funkcie pečene,
- ak máte ochorenia krvi, napríklad hypopláziu kostnej drene, leukopéniu, trombocytopéniu alebo

- ťažkú málokrvnosť (anémiu),
- ak nadmerne pijete alkohol,
- ak máte oslabený imunitný systém,
- ak máte závažnú infekciu, ako je tuberkulóza alebo HIV,
- ak máte vredy v žalúdku alebo v črevách,
- ak máte zápal sliznice v ústach alebo vredy v ústach,
- ak dojčíte a navyše pri neonkologických indikáciách (pri inej liečbe ako liečbe rakoviny) ak ste tehotná (pozri časť Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť),
- ak ste nedávno dostali živú očkovaciu látku, alebo ak ju máte dostať.

Upozornenia a opatrenia

Dôležité upozornenie týkajúce sa dávky lieku Jylamvo (metotrexátu):

Tento perorálny roztok obsahuje 2 mg metotrexátu v 1 ml roztoku a mierka dávkovacej striekačky je v ml, a nie v mg.

Liek Jylamvo užívajte **len jedenkrát týždenne** na liečbu reumatických alebo kožných ochorení (RA, JIA a psoriáza alebo psoriatická artritída).

Užitie príliš veľkého množstva lieku Jylamvo (metotrexátu) môže byť smrteľné.

Prečítajte si, prosím, veľmi pozorne časť 3 tejto písomnej informácie.

Ak máte nejaké otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať tento liek.

Predtým, ako začnete užívať Jylamvo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte cukrovku liečenú inzulínom,
- ak máte neaktívne, chronické infekcie (napr. tuberkulózu, hepatitídu B alebo C, pásový opar [herpes zoster]), keďže môžu znova vzplanúť,
- ak ste niekedy mali ochorenie pečene alebo obličiek,
- ak máte problémy s funkciou pľúc,
- ak máte veľkú nadváhu,
- ak máte nezvyčajné hromadenie tekutiny v bruchu (ascites) alebo v okolí pľúc (pleurálne efúzie),
- ak ste stratili veľa tekutín (ste dehydratovaný), alebo máte ochorenia, ktoré vedú k dehydratácii (vracanie, hnačka, zápcha, zápal sliznice v ústach).

Ak ste mali kožné problémy po rádioterapii (radiačná dermatitída) alebo úpale, lebo tieto reakcie sa môžu po liečbe metotrexátom vrátiť (vyvolaná reakcia).

U pacientov používajúcich metotrexát v nízkej dávke sa môže vyskytnúť zväčšenie lymfatických uzlín (lymfóm) a v takomto prípade sa liečba musí ukončiť.

Pri používaní metotrexátu bolo hlásené akútne (náhle) krvácanie z pľúc u pacientov s reumatologickým ochorením. Ak spozorujete príznaky ako vyplŕvanie alebo vykašliavanie krvi, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Možným vedľajším účinkom lieku Jylamvo môže byť hnačka, ktorá vyžaduje prerušenie liečby. Ak máte hnačku, obráťte sa na svojho lekára.

U pacientov s rakovinou užívajúcich metotrexát boli hlásené určité poruchy mozgu (encefalopatia/leukoencefalopatia). Takéto vedľajšie účinky sa nemôžu vylúčiť, ak sa metotrexát používa na liečbu iných chorôb.

Ak si vy, váš partner alebo váš opatrovateľ všimnete nový nástup alebo zhoršenie neurologických príznakov vrátane celkovej svalovej slabosti, poruchy videnia, zmien v myslení, pamäti a orientácii, ktoré vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti, okamžite sa obráťte na svojho lekára, pretože to môžu byť príznaky veľmi zriedkavej závažnej infekcie mozgu nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

Počas liečby metotrexátom sa môžu zhoršiť psoriatické zmeny na koži, ak ste vystavený UV svetlu.

Metotrexát dočasne ovplyvňuje tvorbu spermií a vajíčok. Metotrexát môže spôsobiť potrat a závažné vrodené poruchy. Ak ste žena, nemali by ste pri užívaní metotrexátu, počať dieťa v čase liečby a aspoň 6 mesiacov po ukončení liečby metotrexátom. Ak ste muž, nemali by ste pri užívaní metotrexátu splodiť dieťa v čase liečby a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby metotrexátom. Pozri tiež časť Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť.

Odporúčané kontrolné vyšetrenia a preventívne opatrenia

Aj keď sa metotrexát používa v nízkych dávkach, môžu sa vyskytnúť závažné vedľajšie účinky. Na ich včasné odhalenie musí lekár vykonať kontrolné vyšetrenia a laboratórne testy.

Pred začatím liečby:

Pred začatím liečby vám vyšetria krv, aby zistili, či máte dostatok krviniek. Vyšetria vám krv aj na kontrolovanie funkcie pečene a zistenie, či nemáte hepatitídu. Skontroluje sa aj stav vášho sérového albumínu (bielkoviny v krvi), hepatitída (infekcia pečene) a funkcia obličiek. Lekár sa môže rozhodnúť vykonať aj ďalšie pečeňové testy, z ktorých niektoré môžu zahŕňať vyšetrenie pečene zobrazovacími postupmi a iné môžu vyžadovať odber malej vzorky tkaniva z pečene na jej podrobnejšie vyšetrenie. Lekár môže tiež skontrolovať, či nemáte tuberkulózu, a môže vám urobiť röntgenovú snímku hrudníka alebo vykonať funkčné vyšetrenie pľúc.

Počas liečby:

Váš lekár môže vykonať nasledujúce testy:

- vyšetrenie ústnej dutiny a hltana, či sa neobjavili zmeny na sliznici, ako je zápal alebo vredy,
- krvné testy/krvný obraz a meranie hladiny metotrexátu v sére,
- krvný test na monitorovanie funkcie pečene,
- zobrazovacie testy na monitorovanie stavu pečene,
- malá vzorka tkaniva odobratá z pečene na podrobnejšie vyšetrenie,
- krvný test na monitorovanie funkcie obličiek,
- monitorovanie dýchacích ciest a v prípade potreby vyšetrenie pľúcnych funkcií.

Je veľmi dôležité, aby ste sa podstúpili tieto plánované testy.

Ak sú výsledky ktoréhokoľvek z týchto testov mimo očakávaného rozsahu, lekár vám podľa toho upraví liečbu.

Deti, dospelávajúci a starší pacienti

Deti, dospelávajúci a starší pacienti liečení metotrexátom majú byť mimoriadne pozorne sledovaní, aby sa rýchlo zistili významné vedľajšie účinky.

Tento liek sa neodporúča deťom mladším ako 3 roky, keďže v tejto vekovej skupine nie sú dostatočné skúsenosti.

Iné lieky a Jylamvo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných či prírodných liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak vám bude počas liečby predpísaný ďalší liek, nezabudnite lekára informovať o liečbe liekom Jylamvo.

Je mimoriadne dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak užívate tieto lieky:

- ďalšie lieky na reumatoidnú artritídu alebo psoriázu, ako je leflunomid, azatioprin (používa sa aj

- na prevenciu odvrhnutia po transplantácii orgánu), sulfasalazín (používa sa aj na ulceróznú kolitídu, zápalové ochorenie čriev),
- cyklosporín (na potlačenie imunitného systému),
- nesteroidné protizápalové lieky alebo salicyláty (lieky proti bolesti a/alebo zápalu, napríklad kyselina acetylsalicylová, diklofenak a ibuprofen alebo pyrazol),
- živé očkovacie látky,
- lieky na odvodnenie, ktoré znižujú zadržiavanie tekutín,
- lieky na zníženie hladiny cukru v krvi, napríklad metformín,
- retinoidy (na liečbu psoriázy a iných kožných ochorení),
- antiepileptické lieky (na prevenciu záchvatov),
- barbituráty (lieky na spanie),
- sedatíva,
- ústami užívaná antikoncepcia,
- probenecid (na dnu),
- antibiotiká,
- pyrimetamín (na prevenciu a liečbu malárie),
- vitamínové prípravky obsahujúce kyselinu listovú,
- inhibítory protónovej pumpy (na liečbu pálenia záhy, vredov a niektorých ďalších žalúdočných ťažkostí),
- teofylín (na problémy s dýchaním),
- merkaptopurín (na liečbu určitých druhov leukémie)
- lieky na rakovinu (napríklad doxorubicín a prokarbazín počas liečby metotrexátom vo vysokých dávkach).

Jylamvo, jedlo, nápoje a alkohol

Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Keď ste užili dávku, zapite ju malým množstvom vody, aby ste zabezpečili užitie celej dávky a v ústach vám nezostali zvyšky metotrexátu. Počas liečby liekom Jylamvo by ste nemali piť alkohol a mali by ste sa vyhýbať pitiu nadmerného množstva kávy, kofeínových nápojov a čierneho čaju. Uistite sa, že počas liečby liekom Jylamvo pijete veľa tekutín, keďže dehydratácia (zníženie množstva vody v tele) môže zvýšiť vedľajšie účinky metotrexátu.

Tehotenstvo

Nepoužívajte liek Jylamvo počas tehotenstva s výnimkou prípadu, ak vám lekár predpísal liek na onkologickú liečbu. Metotrexát môže spôsobiť vrodené chyby, potrat alebo poškodiť nenarodené dieťa. Spája sa s malformáciami (vrodenými vývojovými chybami tvaru) lebky, tváre, srdca a krvných ciev, mozgu a končatín. Preto je veľmi dôležité nepodávať metotrexát tehotným ženám alebo ženám, ktoré plánujú otehotnieť, ak sa liek nepoužíva na onkologickú liečbu.

Pred začatím liečby pri iných ako onkologických indikáciách sa musí u žien v plodnom veku vylúčiť možnosť tehotenstva, napr. na základe tehotenského testu.

Neužívajte liek Jylamvo, ak sa pokúšate otehotnieť. Musíte zabrániť tehotenstvu počas liečby metotrexátom a najmenej 6 mesiacov po skončení liečby. Musíte preto používať účinnú antikoncepciu počas celého tohto obdobia (pozri tiež časť Upozornenia a opatrenia).

Ak počas liečby otehotníete alebo si budete myslieť, že ste tehotná, čo najskôr informujte lekára. Ak počas liečby otehotníete, malo by vám byť poskytnuté poradenstvo ohľadom rizika škodlivých účinkov na dieťa počas liečby.

Ak chcete otehotnieť, mali by ste sa o tom porozprávať s lekárom, ktorý vás môže odoslať na konzultáciu k špecialistovi predtým, ako začne naplánovaná liečba.

Dojčenie

Nedojte počas liečby, keďže metotrexát prechádza do materského mlieka. Ak váš lekár usúdi, že pokračovanie v liečbe metotrexátom je nevyhnutné, musíte prestať dojčiť.

Plodnosť u mužov

Dostupné dôkazy nenaznačujú zvýšené riziko malformácií alebo potratu, ak otec užíva menej ako 30 mg (15 ml) metotrexátu/týždeň. Riziko však nie je možné úplne vylúčiť a nie sú informácie o vyšších dávkach metotrexátu. Metotrexát môže mať genotoxický účinok. To znamená, že liek môže spôsobiť genetické mutácie. Metotrexát môže ovplyvniť tvorbu spermií, čo je spojené s možnosťou vrodených chýb.

Mali by ste sa vyhnúť splodeniu dieťaťa alebo darovaniu spermií počas liečby metotrexátom a najmenej 3 mesiace po skončení liečby. Keďže liečba metotrexátom vo vyšších dávkach zvyčajne používaných pri liečbe rakoviny môže spôsobiť neplodnosť a genetické mutácie, mužom liečeným dávkami vyššími ako 30 mg (15 ml)/týždeň sa môže odporučiť, aby zvážili konzerváciu spermií pred začatím liečby (pozri tiež časť Upozornenia a opatrenia).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov



Upozornenie: Tento liek môže ovplyvniť schopnosť reagovať a viesť vozidlá.

Počas liečby liekom Jylamvo sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ovplyvňujúce centrálnu nervovú sústavu, ako je únava alebo závraty. V niektorých prípadoch môže byť ovplyvnená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak cítite únavu alebo máte závraty, nemali by ste šoférovať alebo obsluhovať stroje.

Jylamvo obsahuje etylparahydroxybenzoát a metylparahydroxybenzoát, sodnú soľ

Etylparahydroxybenzoát (E214) a metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219) môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

3. Ako používať Jylamvo

Jylamvo majú predpisovať len lekári, ktorí sú oboznámení s vlastnosťami lieku a s jeho účinkom.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Nesprávne užívanie lieku Jylamvo môže viesť k závažným vedľajším účinkom a dokonca k smrti.

Trvanie liečby určí ošetrojúci lekár. Liečba reumatoidnej artritídy, závažnej juvenilnej idiopatickej artritídy, závažnej psoriázy a závažnej psoriatickej artritídy liekom Jylamvo je dlhodobá liečba.

Odporúčaná dávka

Váš lekár rozhodne, akú dávku lieku Jylamvo máte užívať podľa liečeného ochorenia, miery závažnosti tohto ochorenia a vášho celkového zdravotného stavu. Užívajte dávku presne podľa pokynov svojho lekára v čase, keď máte liek užívať.

Dávka pri reumatických a kožných ochoreniach (RA, JIA a psoriáza alebo psoriatická artritída)

Užívajte Jylamvo **len jedenkrát týždenne**. Určte so svojím lekárom najvhodnejší deň v týždni na užívanie lieku.

Dávkovanie pri reumatoidnej artritíde u dospelých:

Zvyčajná začiatková dávka je 7,5 mg (3,75 ml) jedenkrát týždenne.

Dávkovanie pri psoriáze a psoriatickej artritíde:

Zvyčajná začiatková dávka je 7,5 mg (3,75 ml) jedenkrát týždenne.

Lekár môže dávku zvýšiť, ak používaná dávka nie je účinná, ale je dobre znášaná.

Lekár môže dávku upraviť tak, aby bola pre vás vhodná podľa vašej odpovede na liečbu a podľa

vedľajších účinkov.

Dávka pri akútnej lymfoblastovej leukémii (ALL)

Váš lekár vám povie, akú dávku máte užívať na vaše ochorenie a kedy máte dávku užívať. Presne túto dávku dodržiavajte.

Použitie u detí a dospelých

Lekár vypočíta potrebnú dávku na základe plochy povrchu tela dieťaťa (m^2), pričom dávka je vyjadrená v mg/m^2 .

Starší pacienti

Vzhľadom na zníženú funkciu pečene a obličiek a znížené rezervy kyseliny listovej u starších pacientov sa má zvoliť relatívne nízke dávkovanie.

Ako užívať liek

Vaše balenie lieku Jylamvo obsahuje fľašu lieku s uzáverom, adaptér na fľašu a bielu dávkovaciu striekačku. Vždy používajte striekačku priloženú k lieku.

Ak ste rodič alebo opatrovatel' podávajúci liek, pred podaním dávky a po jej podaní si umyte ruky. Rozliaty liek ihneď utrite. Pri manipulácii s liekom Jylamvo by ste mali používať ochranné jednorazové rukavice.

Tehotné ženy, ženy, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré dojčia, nemajú manipulovať s metotrexátom.

Ak sa dostane Jylamvo do kontaktu s kožou, očami alebo nosom, zasiahnuté miesto treba umyť mydlom a vodou.

Liek Jylamvo je na perorálne použitie (cez ústa), pripravený na použitie.

Vezmite na vedomie, že tento perorálny roztok obsahuje 2 mg metotrexátu v 1 ml roztoku a mierka dávkovacej striekačky je v ml a nie v mg.

Metotrexát sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Keď ste užili dávku, zapite ju malým množstvom vody, aby ste zabezpečili užitie celej dávky a v ústach vám nezostali zvyšky metotrexátu.

Pri použití lieku dodržiavajte tieto pokyny:

1. Pred manipuláciou si nasad'te jednorazové rukavice.
2. Fľašu potrate.
3. Odstráňte z fľaše uzáver a pevne nasad'te adaptér na vrchnú časť fľaše.
4. Hrot dávkovacej striekačky zatlačte do otvoru v adaptéri.
5. Otočte fľašu hore dnom.
6. **POMALY** zaľahujte piest striekačky, aby sa liek nasával z fľaše do striekačky, kým sa **NAJŠIRŠIA časť piestu bielej striekačky** neprekrýva so značkou označujúcou potrebnú dávku na čiernej striekačke. **NEVYKONÁVAJTE meranie** k úzkemu hrotu piestu. Ak sú v striekačke vzduchové bubliny, postup opakujte dovtedy, kým sa bubliny neodstránia.
7. Fľašu prevráťte naspäť a opatrne vytiahnite striekačku z adaptéra, pričom striekačku držte za valec, a nie za piest.
8. Skontrolujte, či je dávka v striekačke správna.
9. Pred podaním lieku sa uistite, že pacient sedí alebo stojí.
10. jemne zasun'te hrot striekačky do úst pacienta a nasmerujte ho do vnútornej strany líca.
11. Pomaly a jemne zatlačajte piest, aby ste liek jemne vstrekli do vnútornej strany líca. **NEZATLÁČAJTE** piest prudko a liek **NEVSTREKUJTE** do zadnej časti úst alebo hrdla, lebo to môže spôsobiť dusenie. Piest sa má v'ťahovať jemne do sediacej polohy, kým nezapadne na miesto.
12. Vyberte striekačku z úst pacienta.
13. Požiadajte pacienta, aby liek prehltol a zapil malým množstvom vody, aby sa zabezpečilo, že v

ústach neostanú zvyšky lieku.

14. Fľašu znova uzavrite a adaptér ponechajte na mieste. Uistite sa, či je fľaša dôkladne uzavretá.
15. Ihneď po použití umyte striekačku teplou mydlovou vodou a dôkladne opláchnite. Striekačka sa má držať pod vodou a piest sa má niekoľkokrát vtiahnuť dnu a von, kým sa zvnútra striekačky vrátane hrotu neodstránia všetky stopy lieku. Piest a valec sa potom majú oddeliť a dôkladne umyť v teplej mydlovej vode. Následne sa majú dôkladne opláchnuť pod STUDENOU vodou, nadbytočná voda sa má otriast' pred utretím suchou čistou papierovou utierkou. Piest a valec sa majú uchovávať v čistej suchej nádobe s liekom a pred ďalším použitím znova zložiť. Všetky časti striekačky majú byť pred jej použitím pri podaní ďalšej dávky úplne suché.

Uvedený postup zopakujte pri každom podaní dávky podľa pokynov lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac lieku Jylamvo, ako máte

Dodržiavajte odporúčania svojho lekára týkajúce sa dávky. Nikdy svojvoľne nemeňte dávku.

Ak máte podozrenie, že ste vy (alebo niekto iný) užili príliš veľa lieku Jylamvo, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo sa obráťte na najbližšie pohotovostné oddelenie v nemocnici. Lekár rozhodne, či je potrebná liečba.

Predávkovanie metotrexátom môže spôsobiť závažné reakcie. K symptómom predávkovania môže patriť krvácanie, nezvyčajný pocit slabosti, vredy v ústach, pocit nevoľnosti, vracanie, čierna alebo krvavá stolica, vykašliavanie krvi alebo vracanie krvi vzhľadom kávovej usadeniny a znížené množstvo moču. Pozri tiež časť 4. Možné vedľajšie účinky.

Ak navštívite lekára alebo nemocnicu, vezmite si so sebou balenie lieku. Protielik v prípade predávkovania je folinát vápenatý.

Ak zabudnete užiť Jylamvo

Nikdy neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte predpísanou dávkou. Poradte sa so svojím lekárom.

Ak prestanete užívať Jylamvo

Neprerušujte ani nezastavujte liečbu liekom Jylamvo bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom. Ak máte podozrenie, že sa u vás objavil závažný vedľajší účinok, ihneď vyhľadajte lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. **Ihneď vyhľadajte lekára**, ak náhle začnete chrčať, máte problémy s dýchaním, opuch očných viečok, tváre alebo pier, vyrážku alebo svrbenie (najmä ak sa vyskytuje na celom tele).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie, ihneď vyhľadajte lekára:

- problémy s dýchaním (patrí k nim celkový pocit choroby, suchý dráždivý kašeľ, dýchavičnosť, ťažkosti pri dýchaní, bolesť v hrudníku alebo horúčka),
- vypúšťanie alebo vykašliavanie krvi*,
- závažné olupovanie kože alebo pľuzgier na koži,
- nezvyčajné krvácanie (vrátane vracania krvi), modriny alebo krvácanie z nosa,
- nevoľnosť, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu alebo závažná hnačka,
- vredy v ústach,
- čierna alebo dechtovitá stolica,
- krv v moči alebo v stolici,
- malé červené škvrny na koži,

- horúčka, boľavé hrdlo, príznaky podobné chrípke,
 - žlté zafarbenie kože (žltacka) alebo tmavý moč,
 - bolesť alebo ťažkosti pri močení,
 - smäd a/alebo časté močenie,
 - záchvaty (kŕče),
 - bezvedomie,
 - rozmazané alebo obmedzené videnie,
 - závažná únava.
- *bolo hlásené pri používaní metotrexátu u pacientov s reumatologickým ochorením.

Boli hlásené aj tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- strata chuti do jedla, pocit nevoľnosti (nauzea), vracanie, bolesť brucha, zažívacie ťažkosti, zápal a vredy v ústach a hrdle,
- krvný test preukazujúci zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie,
- znížená tvorba krvných buniek s poklesom bielych a/alebo červených krviniek a/alebo krvných doštičiek (leukocytopenia, anémia, trombocytopenia),
- bolesť hlavy, únava, točenie hlavy,
- zápal pľúc (pneumónia) so suchým kašľom, dýchavicou a horúčkou,
- hnačka,
- kožná vyrážka, sčervenenie a svrbenie kože.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- lymfóm (hrčka v krku, slabinách alebo podpaзуší spojená s bolesťou chrbta, úbytkom hmotnosti alebo nočným potením),
- závažné alergické reakcie,
- cukrovka,
- depresia,
- závraty, zmätenosť, kŕče,
- poškodenie pľúc,
- vredy a krvácanie v tráviacom trakte,
- ochorenia pečene, znížený obsah krvných proteínov,
- žihľavka, kožná reakcia na silné svetlo, hnedé zafarbenie kože, vypadávanie vlasov, zvýšený počet reumatických uzlov, pásový opar, bolestivá psoriáza, pomalé hojenie rán,
- bolesť kĺbov alebo svalov, osteoporóza (zníženie hustoty kostí),
- ochorenie obličiek, zápal alebo vredy močového mechúra (možno aj s krvou v moči), bolestivé močenie,
- zápal a vredy vo vagíne.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- porucha krvi charakterizovaná výskytom veľmi veľkých červených krviniek (megaloblastická anémia),
- výkyvy nálady,
- slabosť pri pohybe, ktorá sa môže obmedziť na ľavú alebo pravú stranu tela,
- závažné poruchy zraku,
- zápal osrdcovníka, hromadenie tekutiny v osrdcovníku,
- nízky krvný tlak, krvné zrazeniny,
- tonzilitída, zastavenie dýchania, astma,
- zápal pankreasu, zápal tráviaceho traktu, krvavá stolica, zapálené ďasná, zažívacie ťažkosti,
- akútna hepatitída (zápal pečene),
- zmena zafarbenia nechťov, akné, červené alebo purpurové škvrny zapríčinené krvácaním z

- krvných ciev,
- zhoršenie psoriázy počas liečby UV terapiou,
- kožné lézie podobné spáleniu od slnka alebo dermatitída po rádioterapii,
- zlomeniny kostí,
- zlyhanie obličiek, znížená alebo nedostatočná tvorba moču, hladiny elektrolytov v krvi mimo normy,
- narušená tvorba spermíí, menštruačné poruchy.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- vírusové, hubové alebo bakteriálne infekcie postihujúce celé telo,
- závažná porucha kostnej drene (anémia), opuchnuté žľazy,
- lymfoproliferatívne poruchy (nadmerný rast bielych krviniek),
- nespavosť,
- bolesť, svalová slabosť, zmeny vnímania chuti (kovová chuť), zápal membrány vystielajúcej mozog vedúci k ochrnutiu alebo vracaniu, pocit necitlivosti alebo brnenia / menšej citlivosti na podnety ako normálne,
- narušený pohyb svalov používaných pri reči, ťažkosti pri rozprávaní, porucha reči, pocit ospalivosti alebo únavy, pocit zmätenosti, nezvyčajné pocity v hlave, opuch mozgu, zvonenie v ušiach,
- červené oči, poškodenie očnej sietnice,
- hromadenie tekutiny v pľúcach, infekcie pľúc,
- vracanie krvi, závažné komplikácie v tráviacom trakte,
- zlyhanie pečene,
- infekcie nechtov na rukách, odlupovanie nechta z nechtového lôžka, vrede, rozšírenie malých krvných ciev, poškodenie krvných ciev v koži, alergický zápal krvných ciev,
- bielkovina v moči,
- strata chuti na sex, problémy s erekciou, vaginálny výtok, neplodnosť, zväčšenie prsníkov u mužov (gynekomastia),
- horúčka.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- chorobná zmena bielej mozgovej hmoty (leukoencefalopatia),
- krvácanie,
- krvácanie z pľúc*,
- začervenenie a odlupovanie kože,
- poškodenie kostí v čelusti (sekundárne k nadmernému rastu bielych krviniek)
- opuch.

*bolo hlásené pri používaní metotrexátu u pacientov s reumatologickým ochorením.

Metotrexát môže znížiť počet bielych krviniek, a tak oslabiť váš imunitný systém.

Ak si všimnete akékoľvek príznaky infekcie, ako je horúčka alebo výrazné zhoršenie celkového zdravotného stavu, alebo horúčka s lokálnymi príznakmi infekcie, ako je boľavé hrdlo/zápal hrdla alebo úst, alebo problémy pri močení, ihneď vyhľadajte lekára. Vykoná sa krvný test na kontrolu zníženia počtu bielych krviniek (agranulocytóza). Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi o všetkých liekoch, ktoré užívate.

Metotrexát môže spôsobiť závažné (niekedy život ohrozujúce) vedľajšie účinky. Váš lekár preto vykoná testy na kontrolu akýchkoľvek zmien vo vašej krvi (ako je nízky počet bielych krviniek, nízky počet krvných doštičiek, lymfómy), obličkách alebo pečeni.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Jylamvo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí, najlepšie v zamknutej skrinke. Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú, aby ste zabránili znehodnoteniu lieku a znížili riziko náhodného rozliatia lieku.

Po prvom otvorení zlikvidujte po 3 mesiacoch všetok nepoužitý liek.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky – obráťte sa na lekárnika.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jylamvo obsahuje

Liečivo je metotrexát. Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg metotrexátu.

Ďalšie zložky sú: makrogol 400, glycerol, pomarančová príchuť, sukralóza, etylparahydroxybenzoát (E214), metylparahydroxybenzoát, sodná soľ (E219); kyselina citrónová, citronan sodný, čistená voda. Pozri časť 2 „Jylamvo obsahuje etylparahydroxybenzoát a metylparahydroxybenzoát, sodnú soľ“.

Ako vyzerá Jylamvo a obsah balenia

Jylamvo je číry, žltý roztok. Nachádza sa v hnedej sklenenej fľaši obsahujúcej 60 ml roztoku, uzatvorenej uzáverom bezpečným pre deti. Každé balenie obsahuje jednu fľašu, adaptér na fľašu a bielu dávkovaciu striekačku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.