

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jylamvo 2 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține metotrexat 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Un ml de soluție conține 2 mg metil hidroxibenzoat (ca sare de sodiu) și 0,2 mg etil hidroxibenzoat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Jylamvo este utilizat pentru următoarele indicații:

În bolile reumatologice și dermatologice

- Poliartrită reumatoidă activă la pacienți adulți.
- Forme poliartrite de artrită juvenilă idiopatică (AJI) severă, activă, la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, în cazul în care răspunsul la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.
- Psoriazis sever, refractar la tratament și invalidant, care nu răspunde suficient la alte forme de tratament, cum sunt fototerapia, terapia cu psoraleni și radiații ultraviolete A (PUVA) și cu retinoizi, precum și artrita psoriazică severă la pacienți adulți.

În oncologie

- Tratament de întreținere în caz de leucemie limfoblastică acută (LLA) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste

4.2 Doze și mod de administrare

Metotrexatul trebuie prescris doar de către medici cu experiență în utilizarea metotrexatului și care înțeleg pe deplin riscurile terapiei cu metotrexat.

Doze

Boli reumatologice și dermatologice

Avertisment important referitor la doza de Jylamvo (metotrexat)

În tratamentul bolilor reumatologice sau dermatologice, Jylamvo (metotrexat) trebuie administrat **doar o dată pe săptămână**. Erorile cu privire la doze și scheme terapeutice în utilizarea Jylamvo (metotrexat) pot avea ca efect reacții adverse grave, inclusiv decesul. Vă rugăm să citiți foarte atent această secțiune din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că pacienții sau persoanele care au grijă de pacienți vor putea respecta schema de administrare o dată pe săptămână.

Medicul care prescrie acest medicament trebuie să specifice în prescripție ziua administrării.

Doza și durata tratamentului sunt determinate individual, în funcție de tabloul clinic al pacientului și de tolerabilitatea la metotrexat. Tratamentul poliartritei reumatoide active, AJI severe, psoriazisului sever și artritei psoriazice severe constituie un tratament de durată.

Nu trebuie depășită o doză săptămânală de 25 mg (12,5 ml). Dozele mai mari de 20 mg (10 ml)/săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase.

Este indicată și administrarea concomitentă de suplimente de acid folic 5 mg, de două ori pe săptămână (în afară de ziua administrării).

Doza la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg (3,75 ml) metotrexat o dată pe săptămână.

În funcție de gradul individual de activitate a bolii și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută treptat cu câte 2,5 mg (1,25 ml) pe săptămână.

Răspunsul la tratament este de așteptat să apară după aproximativ 4-8 săptămâni.

După obținerea rezultatului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat, până la cea mai mică doză de întreținere eficace posibilă.

Simptomele pot reveni după întreruperea tratamentului.

Doza la copiii și adolescenții cu forme poliartritice de artrită juvenilă idiopatică

Pacienții cu AJI trebuie trimiși întotdeauna la o unitate de reumatologie specializată în tratamentul copiilor/adolescenților.

Doza recomandată este 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² suprafață corporală (SC) per săptămână. În tratamentul cazurilor refractare, doza săptămânală poate fi crescută până la 20 mg (10 ml)/m² SC per săptămână. Cu toate acestea, în cazul creșterii dozei, se recomandă o frecvență mai mare de monitorizare.

Dozele la adulții cu forme severe de psoriazis și pacienții adulți cu artrită psoriazică

Se recomandă administrarea unei doze-test de 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) cu o săptămână înainte de inițierea tratamentului, pentru a detecta reacțiile adverse care apar precoce. Dacă, după o săptămână, rezultatele testelor de laborator corespunzătoare au valori normale, tratamentul poate fi inițiat. Doza inițială recomandată este de 7,5 mg (3,75 ml) metotrexat o dată pe săptămână. Doza trebuie mărită treptat dar, în general, nu trebuie depășită o doză săptămânală de 25 mg de metotrexat. Doza uzuală este de 10 mg-25 mg (5 ml-12,5 ml), administrată o dată pe săptămână. Dozele care depășesc 20 mg (10 ml) pe săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special cu supresia măduvei osoase.

În general, răspunsul la tratament este de așteptat să apară după aproximativ 4-8 săptămâni. După obținerea rezultatului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat, până la cea mai mică doză de întreținere eficace posibilă.

Oncologie

Doza pentru leucemie limfoblastică acută

Metotrexatul în doză mică este utilizat în tratamentul de întreținere pentru LLA la copii cu vârsta de 3 ani și peste, adolescenți și adulți în cadrul unor protocoale complexe în asociere cu alte medicamente citostatice. Tratamentul trebuie să respecte protocoalele actuale de tratament.

Dozele unice uzuale acceptate au valori cuprinse în intervalul 20-40 mg (10-20 ml)/m² suprafață corporală.

Dacă metotrexatul este administrat în asociere cu scheme de chimioterapie, doza trebuie să țină cont de orice toxicitate de suprapunere cu cele ale celorlalte medicamente din schema chimioterapică.

Dozele mai mari trebuie administrate parenteral.

Copii și adolescenți

Metotrexatul trebuie utilizat cu precauție la pacienții copii și adolescenți. Tratamentul trebuie să urmeze protocoalele de terapie pentru copii și adolescenți publicate curent (vezi pct. 4.4).

Dozele se bazează, de regulă, pe suprafața corporală a pacientului și tratamentul de întreținere reprezintă un tratament pe termen lung.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Metotrexatul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Doza trebuie ajustată după cum urmează la pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă idiopatică, psoriazis și artrită psoriazică. De asemenea, pentru indicația oncologică, trebuie să se aplice recomandările din protocoalele publicate.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	% din doza de administrat
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo nu trebuie utilizat.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Metotrexatul trebuie administrat doar cu cea mai mare precauție sau deloc la pacienți cu afecțiune hepatică existentă sau anterioară semnificativă, în special dacă este cauzată de alcool. Dacă valorile bilirubinemiei sunt >5 mg/dl (85,5 μmol/l), metotrexatul este contraindicat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea la copii cu vârsta sub 3 ani, deoarece nu sunt disponibile date suficiente privind eficacitatea și siguranța la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Reducerea dozelor trebuie luată în considerare la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) din cauza funcției hepatice și renale reduse, precum și a rezervelor reduse de acid folic care apar odată cu creșterea vârstei. În plus, se recomandă monitorizarea strictă a pacienților, pentru a observa semnele precoce posibile de toxicitate (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.8 și 5.2).

Pacienți cu acumulări patologice de lichid (efuziune pleurală, ascită)

Întrucât timpul de înjumătățire plasmatică al metotrexatului poate fi prelungit de patru ori la pacienți cu acumulări patologice de lichid, poate fi necesar să se reducă doza și, în unele cazuri, chiar să se întrerupă administrarea metotrexatului (vezi pct. 4.4 și 5.2). Procentul de reducere a dozei trebuie decis de la caz la caz.

Mod de administrare

Jylamvo este numai pentru uz oral.

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Soluția este livrată gata de utilizare și trebuie înghițită cu apă, pentru a elimina orice resturi de metotrexat din cavitatea bucală.

Este livrată o seringă dozată pentru administrare orală, cu capacitatea de 10 ml, pentru măsurarea precisă a dozei prescrise (vezi Prospectul).

În cazul în care administrarea orală nu este eficientă, este indicată trecerea la forma farmaceutică cu administrare parenterală. Aceasta se poate face prin utilizarea de metotrexat sub forma farmaceutică cu administrare intramusculară sau subcutanată și se recomandă la pacienți care prezintă absorbție inadecvată a formei farmaceutice de metotrexat cu administrare orală sau care nu tolerează bine administrarea orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență hepatică (valorile bilirubinemiei sunt >5 mg/dl [$85,5$ μ mol/l], vezi pct. 4.2)
- Abuz de alcool
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min, vezi pct. 4.2)
- Tulburări sanguine preexistente, cum sunt hipoplazie a măduvei osoase, leucopenie, trombocitopenie sau anemie semnificativă
- Imunodeficiență
- Infecții severe, acute sau cronice, cum sunt tuberculoza și infecția cu HIV
- Stomatite, ulcere ale cavității bucale și ulcere gastrointestinale active
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Vaccinare concomitentă cu vaccinuri cu virusuri vii

Contraindicații suplimentare pentru indicații non-oncologice

- Sarcină (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Soluția orală conține metotrexat 2 mg în fiecare ml de soluție; scala de pe seringă dozatoare este exprimată în ml, nu în mg; trebuie luate măsuri de precauție pentru a se prescrie corect volumul dozei. Pacienții cu boli reumatologice sau dermatologice trebuie informați în mod clar că tratamentul trebuie utilizat doar o dată pe săptămână și nu zilnic. Utilizarea incorectă a metotrexatului poate duce la reacții adverse severe și chiar letale. Personalul medical și pacienții trebuie instruiți clar.

Medicul care prescrie acest medicament trebuie să specifice în prescripție ziua administrării.

Medicul care prescrie acest medicament trebuie să se asigure că pacienții înțeleg faptul că Jylamvo (metotrexat) trebuie administrat doar o dată pe săptămână.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la importanța respectării administrării o dată pe săptămână.

Pacienții trebuie monitorizați corespunzător în timpul tratamentului, astfel încât indiciile unor posibile efecte toxice sau reacții adverse să poată fi detectate și evaluate cu minimă întârziere.

Prin urmare, metotrexatul trebuie administrat doar de sau sub supravegherea medicilor ale căror cunoștințe și experiență includ tratamentul cu antimetaboliți.

Monitorizarea strictă este indicată în special după radioterapie anterioară (în special la nivelul pelvisului), în caz de insuficiență funcțională a sistemului hematopoietic (de exemplu după radioterapie sau chimioterapie anterioară), stare generală afectată, precum și la pacienți foarte vârstnici și copii foarte mici.

Din cauza posibilității unor reacții toxice severe sau chiar letale, pacienții trebuie informați în detaliu

de către medicul curant cu privire la riscurile implicate (inclusiv semne și simptome precoce de toxicitate) și la măsurile de siguranță recomandate. Pacienții trebuie informați că trebuie să anunțe imediat medicul dacă apar orice simptome de supradozaj și că simptomele de supradozaj trebuie monitorizate (inclusiv prin analize de laborator regulate).

Administrarea de doze mai mari de 20 mg (10 ml)/săptămână poate fi asociată cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresie a măduvei osoase.

Din cauza excreției întârziate a metotrexatului la pacienții cu insuficiență renală, aceștia trebuie tratați cu precauție deosebită și doar cu doze mici de metotrexat (vezi pct. 4.2).

Metotrexatul trebuie utilizat doar cu mare precauție sau deloc la pacienți cu afecțiune hepatică semnificativă, în special dacă este/a fost cauzată de alcool.

Fertilitate

S-a raportat că metotrexatul a cauzat afectarea fertilității, oligospermie, disfuncție menstruală și amenoree la om în timpul tratamentului și pe o scurtă perioadă după încetarea acestuia, afectând spermatogeneza și ovogeneza în timpul perioadei de administrare - efecte care par a fi reversibile la întreruperea tratamentului.

Teratogenitate - Riscul asupra funcției de reproducere

S-a raportat că metotrexatul cauzează la om embriotoxicitate, avort și malformații ale fătului. Prin urmare, aspectele privind efectele posibile asupra reproducerii, avortul și malformațiile congenitale trebuie discutate cu pacientele aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.6).

Pentru alte indicații decât cele oncologice, absența sarcinii trebuie confirmată înainte de administrarea Jylamvo. În cazul tratamentului femeilor aflate la vârsta fertilă, măsurile de contracepție eficace trebuie utilizate în timpul tratamentului și timp de cel puțin șase luni după acesta.

Pentru recomandări privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Examenе și măsuri de siguranță recomandate

Înainte de începerea sau de reluarea tratamentului după o perioadă de recuperare

Hemoleucograma cu formula leucocitară diferențială și numărul de trombocite, enzimele hepatice, albumina serică, radioscopie toracică și alte examenе ale funcției renale. Dacă este indicat clinic, tuberculoza și hepatitele B și C trebuie excluse.

În timpul tratamentului

Analizele următoare trebuie efectuate săptămânal în primele două săptămâni, apoi o dată la două săptămâni timp de o lună; apoi, în funcție de numărul de leucocite și de stabilitatea pacientului, cel puțin o dată pe lună, în următoarele șase luni și ulterior cel puțin o dată la trei luni.

În cazul creșterii dozei, trebuie avută în vedere o frecvență mai mare de monitorizare. În special pacienții vârstnici trebuie monitorizați, la intervale de timp scurte, pentru depistarea semnelor precoce de toxicitate (vezi pct. 4.2).

- Examinarea gurii și gâtului pentru depistarea de modificări ale mucoasei.
- Hemoleucograma cu formula leucocitară diferențială și număr trombocite. Supresia hematopoiezei din cauza administrării de metotrexat poate apărea brusc și la doze aparent sigure. Orice scădere marcată a numărului de leucocite sau trombocite impune întreruperea imediată a tratamentului și terapie de susținere adecvată. Pacienții trebuie încurajați să raporteze medicului lor toate indiciile și simptomele care sugerează infecția. La pacienții tratați concomitent cu medicamente hematotoxice (de exemplu leflunomidă), hemoleucograma și trombocitele trebuie monitorizate cu atenție.
- Analize ale funcției hepatice
Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt dacă există rezultate anormale persistente sau

semnificative la testele funcției hepatice, ale altor investigații non-invazive pentru fibroza hepatică sau ale biopsiilor hepatice.

Creșterile tranzitorii ale transaminazelor până la de două sau trei ori față de limita superioară a normalului au fost raportate la pacienți cu o frecvență de 13-20 %. Creșterea persistentă a enzimelor hepatice și/sau o scădere a albuminei serice pot indica hepatotoxicitate severă. În cazul unei creșteri persistente a enzimelor hepatice, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Modificările histologice, fibroza și, mai rar, ciroza hepatică pot să nu fie precedate de valori anormale ale analizelor funcției hepatice. Există situații în evoluția cirozei în care transaminazele sunt normale. Prin urmare, trebuie luate în considerare metode noninvazive de diagnostic pentru monitorizarea stării ficatului, în plus față de analizele funcției hepatice. Biopsia hepatică trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte, avându-se în vedere comorbiditățile pacientului, antecedentele medicale și riscurile legate de biopsie. Factorii de risc pentru hepatotoxicitate includ consumul excesiv de alcool în antecedente, creșterea persistentă a enzimelor hepatice, antecedentele de afecțiune hepatică, antecedentele familiale de afecțiuni hepatice ereditare, diabet zaharat, obezitate, consumul de medicamente sau substanțe chimice hepatotoxice în antecedente și tratamentul prelungit cu metotrexat.

Nu trebuie administrate alte medicamente hepatotoxice în cursul tratamentului cu metotrexat decât dacă este în mod clar necesar. Consumul de alcool trebuie evitat (vezi pct. 4.3 și 4.5). Este necesară o monitorizare mai strictă a enzimelor hepatice la pacienții cărora li se administrează concomitent alte medicamente hepatotoxice.

Se recomandă precauție specială la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent, deoarece în timpul tratamentului cu metotrexat, ciroza hepatică s-a dezvoltat în cazuri izolate, fără nicio creștere a transaminazelor.

- Funcția renală trebuie monitorizată prin examene ale funcției renale și analize ale urinei. Dacă valorile creatininei serice sunt crescute, doza trebuie redusă. Dacă clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min, nu trebuie administrat tratamentul cu metotrexat (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Tratamentul cu doze moderate și mari de metotrexat nu trebuie inițiat la valori ale pH-ului urinar sub 7,0. Alcalinizarea urinei trebuie testată prin monitorizarea repetată a pH-ului (valoare mai mare sau egală cu 6,8) cel puțin în primele 24 de ore după ce se începe administrarea metotrexatului.

- Examenul aparatului respirator - pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de dereglare a funcției pulmonare și trebuie efectuate examene ale funcției pulmonare dacă este necesar. Simptomele legate de plămâni (în special tusea seacă, neproductivă) sau manifestările de pneumonită nespecifică care apar în timpul tratamentului cu metotrexat pot fi un indiciu de leziuni potențial periculoase și necesită întreruperea tratamentului și monitorizare atentă. Deși tabloul clinic este variabil, pacienții cu boli pulmonare induse de metotrexat prezintă, de regulă, febră, tuse, dispnee sau hipoxemie. Trebuie efectuată o radiografie toracică pentru a se putea exclude o infecție. Poate interveni pneumonia interstițială acută sau cronică, adesea în asociere cu eozinofilia sanguină, fiind raportate cazuri de deces. Pacienții trebuie informați în legătură cu riscurile de pneumonie și sfătuiți să contacteze imediat medicul dacă se confruntă cu tuse persistentă sau dispnee persistentă.

În plus, s-au raportat cazuri de hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare asociate tratamentului cu metotrexat utilizat în indicații reumatologice și conexe. Acest eveniment poate fi asociat, de asemenea, cu vasculită și alte comorbidități. Atunci când se suspectează prezența unei hemoragii pulmonare alveolare se va avea în vedere efectuarea unor investigații prompte, în vederea confirmării diagnosticului.

Administrarea metotrexatului trebuie întreruptă la pacienții cu simptome pulmonare și trebuie

efectuat imediat un examen (inclusiv radiografie toracică) pentru a exclude infecția și tumorile. Dacă se suspectează o boală pulmonară indusă de metotrexat, trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi și nu trebuie reluat tratamentul cu metotrexat.

Simptomele pulmonare necesită o diagnosticare rapidă și întreruperea terapiei cu metotrexat. Bolile pulmonare induse de metotrexat, cum sunt pneumonitele, pot interveni acut și oricând în timpul tratamentului, nu sunt întotdeauna complet reversibile și au fost deja observate la toate dozele (inclusiv doze mici de 7,5 mg (3,75 ml)/săptămână).

Infecțiile oportuniste se pot produce în timpul tratamentului cu metotrexat, inclusiv pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*, care poate avea și o evoluție letală. Dacă un pacient prezintă simptome pulmonare, trebuie luată în considerare posibilitatea pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci*.

Este necesară o precauție specială la pacienții cu funcție pulmonară afectată.

O precauție deosebită este necesară, de asemenea, în prezența unor infecții cronice inactive (de exemplu herpes zoster, tuberculoză, hepatită B sau C) deoarece este posibil să se producă activarea acestor infecții.

Insuficiență renală și pacienți cu risc de insuficiență renală

Întrucât metotrexatul se elimină prin rinichi, se așteaptă să apară concentrații plasmatice crescute în caz de insuficiență renală, fapt ce poate duce la reacții adverse severe.

Dacă există posibilitatea de insuficiență renală (de exemplu la pacienți vârstnici), monitorizarea trebuie să aibă loc la intervale mai scurte. Aceasta se aplică în special în cazul în care sunt administrate concomitent medicamente care influențează eliminarea metotrexatului, cauzează afectare renală (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sau care pot duce la insuficiență a hematopoiezei.

Dacă sunt prezenți factori de risc, de exemplu tulburări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală ușoară, nu este recomandată administrarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. De asemenea, deshidratarea poate intensifica toxicitatea metotrexatului. (Vezi monitorizarea funcției renale)

Sistemul imunitar

Din cauza efectului asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate modifica răspunsul la vaccinări și rezultatele la testele imunologice. Nu trebuie administrate concomitent vaccinuri care conțin virusuri vii.

Limfoame maligne

Limfoamele maligne pot apărea la pacienți cărora li s-a administrat o doză redusă de metotrexat, caz în care terapia trebuie întreruptă. Dacă limfoamele nu regresează spontan, trebuie inițiat tratament citotoxic.

Efuziuni pleurale sau ascite

Efuziunile pleurale și ascitele trebuie drenate înainte de inițierea tratamentului cu metotrexat (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni care cauzează deshidratare, de exemplu vărsături, diaree sau stomatită

Afecțiunile care cauzează deshidratarea, de exemplu vărsăturile, diareea sau stomatita, pot măări toxicitatea, din cauza concentrațiilor plasmatice crescute de substanțe active. În acest caz, tratamentul cu metotrexat trebuie întrerupt, până la dispariția simptomelor.

Este important să se determine orice creștere a concentrațiilor plasmatice ale substanței active în decurs de 48 de ore de la terapie, în caz contrar putând să apară toxicitatea ireversibilă indusă de metotrexat.

Diareea și stomatita ulcerativă pot fi indicii ale unor efecte toxice și necesită întreruperea tratamentului, în caz contrar pot interveni enterita hemoragică și moartea prin perforarea intestinului. La apariția hematemezei, a scaunelor de culoare neagră sau a sângelui în scaune, tratamentul trebuie întrerupt.

Administrare de suplimente de acid folic

Dacă apare toxicitatea acută indusă de metotrexat, pacienții pot necesita tratament cu acid folinic. La pacienții cu poliartrită reumatoidă sau psoriazis, administrarea de suplimente de acid folic sau acid folinic poate reduce toxicitatea metotrexatului, manifestată prin simptome gastro-intestinale, stomatită, alopecie și valori serice mari ale enzimelor hepatice.

Se recomandă verificarea concentrației plasmatice de vitamină B12 înainte de a începe administrarea de suplimente de acid folic, în special la adulții cu vârsta peste 50 de ani, deoarece aportul de acid folic poate masca un deficit de vitamina B12.

Vitamine

Preparatele cu vitamine sau alte medicamente care conțin acid folic, acid folinic sau derivatele lor pot reduce eficacitatea metotrexatului (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Fotosensibilitate

La unele persoane care iau metotrexat a fost observată fotosensibilitate manifestată printr-o reacție de arsură solară mai intensă (vezi pct. 4.8). Expunerea la lumina solară puternică sau razele ultraviolete vor fi evitate dacă nu există o recomandare medicală. Pacienții vor utiliza protecție solară adecvată pentru a se feri de lumina solară intensă.

Dermatita indusă de radiații și arsura solară pot reapare în timpul terapiei cu metotrexat (reacții de revenire). Leziunile psoriazice se pot agrava în timpul tratamentului concomitent cu radiații UV și metotrexat.

Toxicitate cutanată

Reacții cutanate severe, ocazional letale, inclusiv necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell) sau sindrom Stevens-Johnson au fost raportate după administrarea de doze unice sau repetate de metotrexat.

Encefalopatie/leucoencefalopatie

Întrucât s-au produs cazuri de encefalopatie/leucoencefalopatie la pacienți cu neoplasm tratați cu metotrexat, aceasta nu se poate exclude nici la pacienții tratați pentru indicațiile non-oncologice.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) au fost raportate la pacienți tratați cu metotrexat, în special în cazul administrării concomitente cu alte medicamente imunosupresoare. LMP poate fi letală și trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunocompromiși cu debut nou sau agravare a simptomelor neurologice.

Avertizări referitoare la excipienți

Acest medicament conține metil para-hidroxibenzoat (E219) și etil para-hidroxibenzoat (E214). Poate cauza reacții alergice (posibil întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de interacțiune între medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și metotrexat trebuie luat în considerare la pacienți tratați cu doză redusă de metotrexat, în special în cazul insuficienței funcției renale. Dacă este necesar un tratament asociat, trebuie monitorizate hemoleucograma și funcția renală. Trebuie procedat cu precauție în cazul în care medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și metotrexatul se administrează concomitent în decurs de 24 de ore, deoarece în acest caz concentrațiile plasmatice de metotrexat pot să crească și, drept urmare, toxicitatea poate crește. Studiile la animale au arătat că administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv a acidului salicilic, a

du la o secreție tubulară renală redusă a metotrexatului și, în consecință, a potențat efectele sale toxice. Cu toate acestea, în cadrul unor teste clinice în care s-au administrat ca adjuvant medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid salicilic pacienților cu poliartrită reumatoidă nu s-a observat o creștere a incidenței reacțiilor adverse. Tratamentul poliartritei reumatoide cu astfel de medicamente poate fi continuat în timpul terapiei cu metotrexat în doză redusă, dar numai sub supraveghere medicală strictă.

Pacienții care utilizează medicamente potențial hepatotoxice în timpul tratamentului cu metotrexat (de exemplu leflunomidă, azatioprină, sulfasalazină și retinoizi) trebuie monitorizați atent pentru hepatotoxicitate crescută. Consumul de alcool trebuie evitat în timpul tratamentului cu metotrexat (vezi pct. 4.4). Consumul regulat de alcool și administrarea suplimentară de medicamente hepatotoxice măresc probabilitatea unor reacții adverse hepatotoxice la metotrexat. Administrarea suplimentară de medicamente hematotoxice mărește probabilitatea unor reacții adverse hematotoxice severe la metotrexat. Administrarea concomitentă a metamizolului și metotrexatului poate crește efectul toxic hematologic al metotrexatului, în special la pacienți vârstnici. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată.

Trebuie avute în vedere interacțiunile farmacocinetice între metotrexat, anticonvulsive (concentrații plasmatică redusă de metotrexat) și 5-fluoruracil (timp de înjumătățire plasmatică crescut al 5-fluoruracil).

Salicilații, fenilbutazona, difenilhidantoina (= fenitoina), barbituricele, tranchilizantele, contraceptivele orale, tetraciclina, derivatele de amidopirină, sulfonamidele, diureticele tiazide, hipoglicemiantele cu administrare orală, doxorubicina și acidul p-aminobenzoic deplasează metotrexatul din legătura cu albumina serică și astfel măresc biodisponibilitatea și, prin urmare, toxicitatea (creștere indirectă a dozei).

Probenecidul și acizii organici slabi pot reduce, de asemenea, secreția tubulară a metotrexatului, cauzând și o creștere indirectă a dozei.

Antibioticele cum sunt penicilinele, glicopeptidele, sulfonamidele, ciprofloxacina și cefalotina pot, în cazuri individuale, reduce clearance-ul renal al metotrexatului, astfel încât pot apărea concentrații plasmatică crescute de metotrexat, însoțite de toxicitate hematologică și gastrointestinală. Antibioticele cu administrare orală, cum sunt tetraciclina, cloramfenicolul și antibioticele neabsorbabile cu spectru larg pot reduce absorbția intestinală a metotrexatului sau pot interfera cu circulația enterohepatică, prin inhibarea florei intestinale sau suprimarea metabolismului bacterian.

În cazul unui tratament (anterior) cu medicamente care pot avea reacții adverse asupra măduvei osoase (de exemplu sulfamide, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamină), trebuie luată în considerare posibilitatea unor tulburări hematopoietice.

Terapia concomitentă cu medicamente care pot cauza deficit de acid folic (de exemplu sulfamide, trimetoprim/sulfametoxazol) poate duce la toxicitate crescută a metotrexatului. O atenție deosebită trebuie acordată în consecință pacienților cu deficit preexistent de acid folic.

Reciproc, administrarea concomitentă cu medicamente care conțin acid folinic sau preparate cu vitamine care conțin acid folic sau derivatele sale poate influența eficacitatea metotrexatului.

Administrarea asociată de metotrexat și sulfasalazină poate îmbunătăți efectul metotrexatului, deoarece sulfasalazina cauzează inhibarea sintezei acidului folic. Aceasta poate avea ca efect un risc crescut de reacții adverse, deși, în mai multe studii, acest lucru s-a observat numai în cazuri individuale.

Ciclosporina poate potența eficacitatea și toxicitatea metotrexatului. Există un risc de suprimare excesivă a imunității, cu risc de proliferare limfatică în cazul administrării concomitente.

Administrarea oxidului nitric potențează efectul metotrexatului asupra metabolismului folaților, ceea

ce determină toxicitate crescută, cum sunt formele severe, imprevizibile de mielosupresie și stomatită și, în cazul administrării intratecale, neurotoxicitate crescută, severă și imprevizibilă. Cu toate că acest efect poate fi redus prin administrarea folinatului de calciu, administrarea concomitentă a oxidului nitric și metotrexatului trebuie evitată.

Administrarea concomitentă de inhibitori ai pompei de protoni, cum sunt omeprazol sau pantoprazol, poate duce la interacțiuni: administrarea concomitentă a metotrexatului și omeprazolului a dus la eliminarea renală întârziată a metotrexatului. Într-un caz în care metotrexatul a fost administrat concomitent cu pantoprazol, eliminarea renală a metabolitului 7-hidroximetotrexat a fost inhibată și au apărut mialgia și tremorul.

Administrarea concomitentă de procarbazină în timpul terapiei cu doză mare de metotrexat crește riscul de afectare a funcției renale.

Consumul excesiv de băuturi care conțin cafeină sau teofilină (cafea, băuturi cu cafeină, ceai negru) trebuie evitat în timpul terapiei cu metotrexat, deoarece efectul metotrexatului poate fi redus prin interacțiunea posibilă între metotrexat și metilxantină la nivelul receptorilor de adenzină.

Terapia concomitentă cu metotrexat și leflunomidă poate mări riscul de pancitopenie.

În special în cazul chirurgiei ortopedice, unde riscul de infecție este ridicat, terapia concomitentă cu metotrexat și medicamente imunomodulatoare trebuie administrată cu prudență.

Colestiramina poate mări eliminarea non-renală a metotrexatului, prin interferență cu circulația enterohepatică.

Posibilitatea unui clearance întârziat al metotrexatului trebuie luată în considerare în cazul administrării asociate cu alte medicamente citostatice.

Radioterapia în timpul utilizării metotrexatului poate mări riscul de necroză a țesutului moale sau oaselor.

Metotrexatul poate reduce clearance-ul teofilinei. Prin urmare, în timpul terapiei concomitente cu metotrexat trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de teofilină.

Administrarea concomitentă a mercaptopurinei și metotrexatului poate mări biodisponibilitatea mercaptopurinei, posibil ca rezultat al inhibării metabolizării mercaptopurinei.

Având în vedere posibilele sale efecte asupra sistemului imunitar, metotrexatul poate induce înregistrarea de rezultate false în ceea ce privește eficacitatea vaccinurilor și valorile analizelor (proceduri imunologice pentru evaluarea reacției imunitare). În timpul terapiei cu metotrexat trebuie evitată vaccinarea concomitentă cu vaccinuri care conțin virusuri vii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul terapiei cu metotrexat și trebuie să folosească metode eficace de contracepție în timpul tratamentului cu metotrexat și timp de cel puțin 6 luni după aceea (vezi pct. 4.4). Înainte de începerea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie informate cu privire la riscul de malformații asociate cu administrarea metotrexatului și trebuie exclusă cu certitudine posibilitatea unei sarcini, prin luarea măsurilor adecvate, de exemplu un test de sarcină. În timpul tratamentului, testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, în orice situație în care nu s-a utilizat nicio măsură de contracepție). Paciente aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Contracepția la bărbați

Nu se cunoaște dacă metotrexatul este prezent în materialul seminal. Metotrexatul s-a dovedit a fi

genotoxic în studiile la animale, prin urmare riscul efectelor genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi complet exclus. Experiența clinică limitată nu indică un risc crescut de malformații sau avort în urma expunerii paterne la doze mici de metotrexate (sub 30 mg [15 ml]/săptămână). Pentru doze mai mari, datele existente nu sunt suficiente pentru estimarea riscului de malformații sau avort în urma expunerii paterne.

Ca măsuri de precauție, pacienților de sex masculin activi sexual sau partenerelor acestora li se recomandă să utilizeze măsuri adecvate de contracepție în timpul tratamentului pacienților de sex masculin și timp de 3 luni după întreruperea administrării metotrexatului. Bărbații nu trebuie să doneze material seminal în timpul tratamentului sau timp de 3 luni după întreruperea administrării metotrexatului.

Sarcina

Metotrexatul este contraindicat în timpul sarcinii în indicațiile non-oncologice (vezi pct. 4.3). Cu toate acestea, în cazul în care apare sarcina în timpul tratamentului cu metotrexat și până la șase luni după aceea, trebuie oferite recomandări medicale privind riscul de efecte nocive asupra copilului, asociate cu tratamentul și trebuie efectuate ecografiile pentru confirmarea dezvoltării normale a fătului. În studii la animale, metotrexatul a prezentat toxicitate asupra funcției de reproducere, în special în timpul primului trimestru de gestație (vezi pct. 5.3). S-a dovedit că metotrexatul are efect teratogen la om; s-a raportat că a cauzat moartea fătului, avorturi și/sau malformații congenitale (de exemplu malformații craniofaciale, cardiovasculare, la nivelul sistemului nervos central și legate de extremități).

Metotrexatul este un teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane, limitare a creșterii intrauterine și malformații congenitale în cazul în care expunerea apare în timpul sarcinii.

- S-au raportat avorturi spontane la 42,5% dintre femeile gravide expuse la tratamentul cu doze mici de metotrexat (sub 30 mg [15 ml]/săptămână), comparativ cu o frecvență raportată de 22,5% la pacientele cărora li s-au administrat alte medicamente în locul metotrexatului, pentru afecțiuni compatibile.
- Malformații congenitale majore au apărut la 6,6% dintre nou-născuții vii ale căror mame au fost expuse la tratamentul cu doze mici de metotrexat (sub 30 mg [15 ml]/săptămână) în timpul sarcinii, comparativ cu o frecvență raportată de 4% dintre nou-născuții vii ale căror mame li s-au administrat alte medicamente în locul metotrexatului, pentru afecțiuni compatibile.

Nu sunt disponibile date suficiente privind expunerea la metotrexat în timpul sarcinii la doze mai mari de 30 mg (15 ml)/week, dar se anticipează o frecvență mai mare de avorturi și malformații congenitale, în special la doze utilizate în indicații oncologice.

Atunci când administrarea metotrexatului a fost întreruptă înainte de concepție s-au raportat sarcini normale.

Atunci când se utilizează în indicații oncologice, metotrexatul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în special în timpul primului trimestru de sarcină. În fiecare caz în parte, trebuie evaluat beneficiul tratamentului în raport cu riscul potențial pentru făt. Dacă medicamentul se utilizează în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în administrării metotrexatului, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Întrucât metotrexatul trece în laptele matern și poate cauza toxicitate la copiii alăptați, tratamentul este contraindicat în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3). Dacă devine necesară utilizarea în perioada de alăptare, alăptarea trebuie oprită înainte de tratament.

Fertilitatea

Metotrexatul afectează spermatogeneza și ovogeneza și poate scădea fertilitatea. La om, s-a raportat faptul că metotrexatul provoacă oligospermie, disfuncții menstruale și amenoree. În majoritatea cazurilor, aceste efecte par a fi reversibile după întreruperea tratamentului. În cazul indicațiilor

oncologice, femeilor care intenționează să rămână gravide li se recomandă să se adreseze unui centru de consiliere genetică, dacă este posibil, înainte de terapie, iar bărbații trebuie să ceară informații cu privire la posibilitatea conservării spermei, înainte de începerea terapiei, întrucât metotrexatul poate fi genotoxic la doze mai mari (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metotrexatul are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece în timpul tratamentului pot să apară tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt oboseală, episoade de amețelă sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În general, se consideră că incidența și gravitatea reacțiilor adverse sunt legate de doză.

În tratamentul antineoplazic, supresia medulară și mucozita sunt efectele toxice predominante limitatoare de doză ale metotrexatului. Gravitatea acestor reacții depinde de doză, modul și durata de administrare a metotrexatului. În general, mucozita apare după aproximativ 3 până la 7 zile de la administrarea metotrexatului, iar leucopenia și trombocitopenia apar câteva zile mai târziu. La pacienți cu mecanisme de eliminare neafectate, insuficiența medulară și mucozita sunt, în general, reversibile în decurs de 14 până la 28 de zile.

Cele mai grave reacții adverse la metotrexat includ supresia măduvei osoase, toxicitatea pulmonară, hepatotoxicitatea, toxicitatea renală, neurotoxicitatea, evenimentele tromboembolice, șocul anafilactic și sindromul Stevens-Johnson.

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate (foarte frecvente) la metotrexat includ tulburări gastro-intestinale (de exemplu stomatită, dispepsie, dureri abdominale, greață, pierdere a apetitului alimentar) și valori anormale ale funcțiilor hepatice [de exemplu valori serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALAT), aspartat aminotransferazei (ASAT), creștere a concentrațiilor plasmatice de bilirubină, fosfatază alcalină]. Alte reacții adverse frecvente sunt leucopenie, anemie, trombopenie, cefalee, oboseală, somnolență, pneumonie, alveolită/pneumonită interstițială, adesea asociate cu eozinofilie, ulcere la nivelul cavității bucale, diaree, exanteme, eriteme și prurit.

Apariția reacțiilor adverse și gravitatea acestora depind de valoarea dozei și frecvența administrării metotrexatului. Cu toate acestea, întrucât reacțiile adverse grave se pot produce chiar la doze mici, este esențial ca medicul curant să-i monitorizeze îndeaproape pe pacienți (vezi pct. 4.4).

Cele mai multe reacții adverse sunt reversibile, dacă sunt detectate precoc. Dacă se produc asemenea reacții adverse, trebuie redusă doza sau întrerupt tratamentul și luate măsuri adecvate (vezi pct. 4.9). Terapia cu metotrexat trebuie reluată doar cu deosebită prudență, după evaluarea atentă a necesității tratamentului și cu vigilență crescută față de posibila recurență a toxicității.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele din tabel sunt definite în conformitate cu convenția MedDRA:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	-	Infecții	Infecții cu germeni oportuniști (uneori letale)	Herpes zoster	Septicemie Infecții induse de citomegalovirus.	Nocardioză, micoze cu histoplasma și criptococi, herpes simplex diseminat
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	-	-	Limfoame ¹	-	-	-
Tulburări hematologice și limfatice	-	Leucocitopenie, trombocitopenie, anemie	Pancitopenie, agranulocitoză, tulburări hematopoietice	Anemie megaloblastică	Supresie a măduvei osoase (forme grave), Anemie aplastică, tulburare limfoproliferativă ² Eozinofilie, Neutropenie, Limfadenopatie	Hemoragii
Tulburări ale sistemului imunitar	-	-	Reacții alergice, șoc anafilactic, Febră, Frisoane	-	Imunosupresie, vasculită alergică (simptom sever de toxicitate), Hipogamaglobulinemie	-
Tulburări metabolice și de nutriție	-	-	Diabet zaharat	-	-	-
Tulburări psihiatrice	-	-	Depresie	Fluctuații de dispoziție	Insomnie	-
Tulburări ale sistemului nervos	-	Cefalee, Oboseală, Somnolență	Convulsii, Vertij, Confuzie	Hemipareză, Pareză	Edem cerebral, Meningită aseptică acută cu meningism (paralizie, vărsături), Letargie, Disfuncție cognitivă tranzitorie cu caracter insidios, Psihoze, Afazie, Dureri, Astenie musculară, parestezie/hipoestezie, Modificări ale gustului (gust metalic), Iritație, Dizartrie, Senzații neobișnuite la nivelul craniului, tinitus	Encefalopatie/ Leucoencefalopatie
Tulburări oculare	-	-	-	Tulburări de vedere severe	Retinopatie, Conjunctivită	-

Tulburări cardiace	-	-	-	Pericardită, efuziune pericardică, tamponadă cardiacă	-	-
Tulburări vasculare	-	-	-	Reacții tromboembolice (inclusiv tromboză arterială și cerebrală, tromboflebită, tromboză la nivelul venelor profunde ale piciorului, tromboză venoasă retiniană, embolie pulmonară), Hipotensiune arterială	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	Alveolită/pneumonie interstițială (pot fi letale)	Fibroză pulmonară	Paralizie respiratorie, Reacții de tipul astmului bronșic, cum sunt tuse, dispnee și modificări patologice ale testelor funcțiilor pulmonare, Faringită	Pneumonie cu <i>Pneumocystis jiroveci</i> și alte infecții pulmonare, Boală pulmonară obstructivă cronică, Efuziune pleurală	Hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare ³
Tulburări gastro-intestinale	Pierdere a apetitului alimentar, greață, vărsături, dureri abdominale, inflamare și ulcerare a mucoasei bucale și a gâtului, Stomatită, dispepsie	Diaree	Ulcerație și sângerare la nivelul tractului gastro-intestinal	Pancreatită, Enterită, Malabsorbție, Melenă, Gingivită	Megacolon toxic, Hematemeză	-
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (ALAT [GPT], ASAT [GOT], creștere a concentrațiilor or plasmaticice ale fosfatazei alcaline și bilirubinei)	-	Steatoza, fibroza și ciroza hepatică, Scăderea albuminei serice	Hepatită acută și hepatotoxicitate	Degenerare acută a ficatului, insuficiență hepatică, Reactivarea hepatitei cronice,	Hepatită și insuficiență hepatică ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-	Eritem, exantem, Prurit	Manifestări toxice severe: vasculită, erupții cutanate herpetiforme, sindrom Stevens-Johnson, necroliză	Modificări crescute ale pigmentației unghiilor, onicoliză, Acnee, Purpură, Echimoze, Eritem polimorf,	Paronichie acută, furunculoză, Telangiectazie, Hidrosadenită	Exfoliere a pielii/dermatită exfoliativă

			epidermică toxică (sindrom Lyell), Noduli reumatoizi măriți, Erodări dureroase ale plăcii psoriazice, reacții de fotosensibilitate, pigmentare crescută a pielii, Cădere a părului, Cicatrizare deficitară a rănilor, Urticarie	erupții eritematoase cutanate, posibilă agravare a leziunilor psoriazice în timpul terapiei concomitente cu UV, Dermatita de iradiere și arsura solară pot „reveni”		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	-	-	Osteoporoză, Artralgie, Mialgie,	Fractură de stres		Osteonecroză a maxilarului (secundară tulburărilor limfoproliferative)
Tulburări renale și ale căilor urinare	-	-	Nefropatie Inflamație și ulceratie a vezicii urinare (posibil, cu hematurie), disurie	Insuficiență renală, oligurie, Anurie, Azotemie	Proteinurie	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	-	-	Inflamație și ulceratie vaginală	Oligospermie, disfuncție menstruală	Infertilitate, Pierdere a libidoului, Impotență, Scurgere vaginală, ginecomastie	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	-	-	-	-	Febră	Edem

¹ pot fi reversibile – vezi pct. 4.4

² limfom/tulburări limfoproliferative: s-au raportat cazuri individuale de limfom și alte tulburări limfoproliferative al căror număr s-a redus după ce tratamentul cu metotrexat a fost întrerupt.

³ raportări în cazul utilizării de metotrexat ca tratament în indicații reumatologice și conexe

⁴ vezi observațiile privind biopsia hepatică la pct. 4.4

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți se anticipează să fie similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului

Simptomele observate după supradozajul cu forme farmaceutice cu administrare orală evocă predominant afectarea sistemelor hematopoietic și gastro-intestinal.

Simptomele includ leucocitopenie, trombocitopenie, anemie, pancitopenie, neutropenie, supresie medulară, mucozită, stomatită, ulcerăție la nivelul cavității bucale, greață, vărsături, ulcerăție gastrointestinală și sângerare.

Au fost raportate cazuri de supradozaj, uneori letale, din cauza administrării orale greșite a metotrexatului zilnic, în loc de administrare săptămânală. În aceste cazuri, simptomele care au fost raportate frecvent sunt reacții hematologice și gastrointestinale.

Există rapoarte privind decese ca urmare a septicemiei, șocului septic, insuficienței renale și anemiei aplastice.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Folinatul de calciu este antidotul specific pentru neutralizarea efectelor toxice adverse ale metotrexatului. În cazul unui supradozaj accidental, trebuie administrată intravenos sau intramuscular o doză de folinat de calciu egală sau mai mare decât doza în exces de metotrexat, în interval de 1 oră și administrarea trebuie continuată până când concentrație plasmatică de metotrexat este sub 10^{-7} mol/l.

În cazul unui supradozaj masiv, pot fi necesare hidratarea și alcalinizarea urinei, pentru a preveni precipitarea metotrexatului și/sau a metaboliților săi la nivelul tubilor renali. Nici hemodializa și nici dializa peritoneală nu s-au dovedit că îmbunătățesc eliminarea metotrexatului. S-a raportat că s-a realizat clearance-ul eficient al metotrexatului prin hemodializă intermitentă în faza acută, folosind un aparat de dializă cu flux mare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX03

Mecanism de acțiune

Metotrexatul este un antagonist al acidului folic care, ca antimetabolit, aparține clasei de substanțe active citotoxice. El acționează prin inhibarea concurentă a enzimei dihidrofolat-reductază, inhibând astfel sinteza de ADN.

Nu s-a putut stabili încă dacă eficacitatea metotrexatului în tratamentul psoriazisului, artritei psoriazice și poliartritei reumatoide cronice este determinată de un efect antiinflamator sau de un efect imunosupresiv, precum și măsura în care creșterea concentrației extracelulare a adenozei, indusă de metotrexat, în zonele afectate de inflamație, contribuie la acest efect.

Țesuturile cu rată mare de proliferare, cum sunt celulele maligne, măduva osoasă, celulele fetale, epiteliul cutanat și mucoasele sunt în general mai sensibile la acest efect al metotrexatului. Proliferarea celulară este de obicei mai mare în tumorile maligne decât în țesuturile normale, astfel încât metotrexatul exercită un efect susținut asupra creșterii maligne, fără a cauza leziuni ireversibile la nivelul țesuturilor normale.

În cazul psoriazisului, proliferarea celulară a epiteliului este semnificativ mărită, comparativ cu pielea normală. Această diferență între ratele de proliferare celulară constituie punctul de pornire al utilizării metotrexatului pentru în mod particular pentru psoriazisul sever, generalizat, rezistent la tratament și artrita psoriazică severă, rezistentă la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, metotrexatul este absorbit din tractul gastrointestinal. Atunci când este administrat în doze mici ($7,5 \text{ mg/m}^2$ până la 80 mg/m^2 suprafață corporală), biodisponibilitatea medie a metotrexatului este de aproximativ 70%, dar sunt posibile variații considerabile inter- și

intra-individuale (25-100%). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1-2 ore.

Datele unui studiu randomizat efectuat la pacienți cu artrită reumatoidă juvenilă (cu vârsta de la 2,8 până la 15,1 ani) au indicat o biodisponibilitate orală mai mare a metotrexatului în condiții de repaus alimentar. La copii cu AJI, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a metotrexatului a crescut odată cu vârsta copiilor și a fost mai mică decât cea determinată la adulți. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC pentru metabolitul 7-hidroximetotrexat nu a fost dependentă de vârstă.

Distribuție

Metotrexatul se leagă în proporție de aproximativ 50% de proteinele serice. După distribuție, se acumulează predominant în ficat, rinichi și splină, sub formă de poliglutamați, care pot fi reținuți timp de săptămâni sau luni.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6-7 ore și prezintă variații considerabile (3-17 ore). Timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit de până la patru ori la pacienți cu un al treilea compartiment de distribuție (efuziune pleurală, ascite).

Metabolizare

Aproximativ 10% din doza de metotrexat administrată este metabolizată la nivel hepatic. Principalul metabolit este 7-hidroximetotrexatul.

Eliminare

Excreția are loc predominant în formă nemodificată prin filtrare glomerulară și secreție activă la nivelul tubului renal proximal.

Aproximativ 5-20% din metotrexat și 1-5% din 7-hidroximetotrexat se elimină în bilă. Există o circulație enterohepatică pronunțată.

Eliminarea în cazul pacienților cu insuficiență renală este semnificativ întârziată. Eliminarea deficitară la pacienți cu insuficiență hepatică nu este cunoscută în prezent.

Metotrexatul traversează bariera placentară la șobolani și maimuțe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

În cadrul unor studii de toxicitate cronică efectuate la șoareci, șobolani și câini s-au observat efecte toxice sub formă de leziuni gastro-intestinale, supresie medulară și hepatotoxicitate.

Potențial mutagen și carcinogen

În studiile pe termen lung desfășurate la șobolani, șoareci și hamsteri nu s-a evidențiat potențial tumorigen pentru metotrexat. Metotrexatul induce mutații genetice și cromozomiale *in vitro* și *in vivo*. Se presupune că metotrexatul are efect mutagen la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-au observat efecte teratogene la patru specii de animale (șobolan, șoarece, iepure, pisică). La maimuțele Rhesus nu s-au produs malformații congenitale comparabile cu cele observate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol 400
Glicerol
Aromă de portocală
Sucraloză

Etil-para-hidroxibenzoat (E214)
Metil-para-hidroxibenzoat de sodiu (E219)
Acid citric monohidrat
Citrato trisodic
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat
18 de luni.

După prima deschidere
3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul închis etanș (vezi pct. 6.6).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună de tip III, cu capacitatea de 75 ml, cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii (polipropilenă cu strat din polietilenă expandată) ce conține 60 ml de suspensie orală.

Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon din PEJD și o seringă dozatoare, cu capacitatea de 10 ml, din polipropilenă de culoare albă (cu gradații mari la fiecare 1 ml și gradații mici la fiecare 0,25 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea în siguranță

Persoanele care manipulează metotrexat trebuie să se spele pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Pentru a reduce riscul de expunere, părinții și însoțitorii trebuie să poarte mănuși de unică folosință atunci când manipulează metotrexat.

Trebuie evitat contactul cu pielea sau mucoasele. Dacă metotrexat intră în contact cu pielea sau mucoasele, zona afectată trebuie spălată imediat și temeinic cu apă și săpun.

Medicamentul vărsat trebuie șters imediat.

Femeile gravide, care intenționează să rămână gravide sau care alăptează nu trebuie să manipuleze metotrexat.

Părinții/însoțitorii și pacienții trebuie sfătuiți să nu lase metotrexat la îndemâna și vederea copiilor și să păstreze medicamentul de preferință într-un dulap încuiat.

Ingerarea accidentală poate fi letală pentru copii.

A se păstra flaconul închis etanș, pentru a proteja integritatea medicamentului și a reduce la minimum riscul de vărsare accidentală.

Trebuie exercitată precauția uzuală la manipularea citostaticelor.

Instrucțiuni pentru utilizarea seringii incluse în ambalaj

1. Înainte de manipulare se pun mănuși de unică folosință.
2. Se agită flaconul.
3. Se scoate capacul flaconului și se împingeți ferm adaptorul la nivelul gâtului flaconului.
4. Se împinge vârful seringii dozatoare în orificiul adaptorului.
5. Se răstoarnă flaconul.
6. Se trage LENT pistonul seringii, astfel încât medicamentul să fie aspirat din flacon în seringă, până ce partea CEA MAI LARGĂ albă a pistonului seringii este aliniată cu marcajul negru de pe seringă, marcând doza necesară. A NU se măsoara până la vârful îngust al pistonului. Dacă în seringă sunt bule de aer, se repetă manevra până la eliminarea lor.
7. Se aduce din nou flaconul în poziția normală și se extrage cu grijă seringă din adaptor, ținând-o de cilindru și nu de piston.
8. Se verifică dacă doza din seringă este corectă.
9. Se asigură faptul că pacientul stă așezat sau în picioare înainte de a i se administra medicamentul.
10. Se poziționează cu grijă vârful seringii în gura pacientului și se orientează vârful spre interiorul obrazului.
11. Se apăsă încet și cu grijă pistonul pentru a lăsa medicamentul să iasă ușor spre interiorul obrazului. A NU se apăsa cu putere pistonul și a nu permite eliminarea bruscă a medicamentului spre partea din spate a gurii sau în gât, deoarece aceasta ar putea provoca înecarea. Pistonul trebuie împins cu grijă până la capăt, până ce face clic pe poziție.
12. Se scoate seringă din gura pacientului.
13. I se cere pacientului să înghită medicamentul și să bea apoi puțină apă, asigurându-se faptul că nu a rămas nimic din medicament în gură.
14. Se închide din nou flaconul cu capacul, lăsând adaptorul pe poziție. Se asigură faptul că s-a închis etanș capacul.
15. Imediat după utilizare, se spală seringă cu apă caldă cu săpun și se clătește bine. Seringă trebuie ținută sub apă, trăgând pistonul înăuntru și în afară de câteva ori până ce toate urmele de medicament sunt eliminate din seringă, inclusiv din vârful ei. Pistonul și tubul trebuie separate apoi și ambele spălate bine cu apă caldă cu săpun. Ele trebuie clătite apoi bine cu apă RECE, scuturând excesul de apă înainte de ștergerea cu un șervet de hârtie curat. Pistonul și tubul trebuie păstrate într-un recipient curat, uscat împreună cu medicamentul, și reasamblate înainte de următoarea utilizare. Toate componentele seringii trebuie să fie complet uscate înainte de utilizarea pentru doza următoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru produsele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danemarca

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1172/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 martie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (<http://www.ema.europa.eu>)

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea pe piață a Jylamvo în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialelor educaționale, inclusiv în ceea ce privește mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat Jylamvo, toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să prescrie sau să elibereze Jylamvo au acces la următoarele pachete educaționale:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- prospectul;
- ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
- cardul pacientului.

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va cuprinde următoarele elemente cheie:

- observații privind importanța raportării RA;
- o declarație privind responsabilitatea medicului care prescrie medicamentul în stabilirea pacienților care pot fi adecvați pentru administrarea Jylamvo 2 mg/ml soluție orală la domiciliu sau pentru autoadministrare. La eliberarea fiecărei prescripții, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ofere pacientului și/sau persoanei care are grijă de pacient recomandări cu privire la măsurarea dozei prescrise;
- o descriere detaliată privind concentrația soluției și volumele dozei, pentru a ajuta la clarificarea dozei corespunzătoare de soluție orală;
- informații privind tratamentul cu Jylamvo, administrare și doze;
- informații privind importanța completării prescripțiilor cu instrucțiuni clare cu privire la administrarea o dată pe săptămână, data exactă a administrării și neutilizarea de abrevieri; în plus, doza trebuie întotdeauna să fie prescrisă în mg, cu echivalentul în ml bazat pe vârsta corectă a pacientului;
- necesitatea de a informa pacienții și rudele/persoanele care au grijă de pacienți cu privire la administrarea o dată pe săptămână;
- farmacistul trebuie să consilieze pacientul cu privire la consecințele administrării zilnice neintenționate, în locul administrării o dată pe săptămână;
- supradozajul cu efect potențial letal, din cauza erorilor de medicație (EM), inclusiv administrarea zilnică neintenționată, în locul administrării o dată pe săptămână;
- cauzele EM, severitatea și rezultatele;
- recomandarea de monitorizare a pacienților pentru identificarea semnelor și a simptomelor de supradozaj (acestea reflectă în mod predominant afectarea sistemelor hematopoietic și gastrointestinal);
- abordarea terapeutică a supradozajului (inclusiv utilizarea folinatului de calciu și întreruperea administrării).

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele informații esențiale:

- o avertizare pentru pacienții care utilizează metotrexat pentru o indicație care necesită o schemă de administrare săptămânală, de a lua medicamentul numai o dată pe săptămână și de a nota pe card ziua din săptămână în care se efectuează administrarea;
- informații cu privire la reacțiile adverse grave care pot fi letale și la simptomele de supradozaj și pașii care trebuie urmați în cazul apariției de simptome, pentru a permite pacientului să solicite asistență medicală la timp;
- recomandarea de a arăta mereu cardul profesioniștilor din domeniul sănătății neimplicați până acum în tratament și de a-i alerta cu privire la faptul că pacientul urmează terapie cu metotrexat cu administrare o dată pe săptămână (de exemplu, la internarea în spital, la schimbarea unei persoane care acordă îngrijiri medicale etc.).

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
DAPP trebuie să aplice chestionarele de urmărire specifice convenite pentru toate erorile de medicație care duc la supradozaj.	De la data notificării deciziei Comisiei*

* Referral EMEA/H/A-31/1463

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jylamvo 2 mg/ml soluție orală
metotrexat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de soluție conține metotrexat 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține E214 și E219.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

Flacon a 60 ml
Adaptor pentru flacon
Seringă dozatoare de 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se administra conform prescripției medicului dumneavoastră, utilizând seringă dozatoare furnizată.
A se agita înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru poliartrită reumatoidă și psoriazis acest medicament se ia numai o dată pe săptămână, în ziua de (includeți ziua din săptămână a administrării dozei complete).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic: a se manipula cu precauție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se elimina după 3 luni de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danemarca

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1172/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jylamvo 2 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jylamvo 2 mg/ml soluție orală
metotrexat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de soluție conține metotrexat 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține E214 și E219.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală.

60 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se administra conform prescripției medicului dumneavoastră, utilizând seringă dozatoare furnizată.
A se agita înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru poliartrită reumatoidă și psoriazis acest medicament se ia numai o dată pe săptămână.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:
A se elimina după 3 luni de la prima deschidere.
Data de deschidere:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Oresund Pharma ApS

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1172/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

TEXTUL CARDULUI PENTRU PACIENT

ACEST CARD PENTRU PACIENT ESTE DESTINAT NUMAI PACIENȚILOR CARE UTILIZEAZĂ UN MEDICAMENT CARE CONȚINE METOTREXAT PENTRU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ ȘI PSORIAZIS.

DACĂ UTILIZAȚI METOTREXAT PENTRU UNA DINTRE INDICAȚIILE MENȚIONATE MAI SUS, TREBUIE SĂ LUAȚI METOTREXAT DOAR O DATĂ PE SĂPTĂMÂNĂ.

Scrieți aici numele complet al zilei din săptămână în care administrați medicamentul:

Nu luați mai mult decât doza prescrisă.

Supradozajul poate cauza reacții adverse grave și poate fi letal. Simptomele unui supradozaj sunt, de exemplu, durere în gât, febră, ulcerații în gură, diaree, vărsături, erupții trecătoare pe piele, sângerare sau slăbiciune neobișnuită. Dacă credeți că ați luat o doză mai mare decât doza prescrisă, adresați-vă imediat unui medic.

Arătați mereu acest card profesioniștilor din domeniul sănătății care nu sunt familiarizați cu tratamentul dumneavoastră cu metotrexat, pentru a-i avertiza cu privire la frecvența de utilizare o dată pe săptămână (de exemplu, la internarea în spital, la schimbarea persoanei care acordă îngrijiri medicale).

Pentru mai multe informații, vă rugăm să citiți prospectul inclus în ambalaj.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Jylamvo 2 mg/ml soluție orală metotrexat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jylamvo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jylamvo
3. Cum să luați Jylamvo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jylamvo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jylamvo și pentru ce se utilizează

Jylamvo este un medicament care:

- suprimă creșterea anumitor celule din organism care se înmulțesc rapid (un medicament împotriva cancerului)
- reduce reacțiile nedorite produse de mecanisme proprii de apărare ale organismului (ca medicament imunosupresiv)
- are un efect antiinflamator

Jylamvo se utilizează la pacienții cu:

- următoarele boli reumatice și ale pielii:
 - poliartrită reumatoidă (PAR) activă la pacienții adulți
 - forme poliartritice (când sunt afectate cinci sau mai multe articulații) de artrită juvenilă idiopatică (AJI) severă, activă, la adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, în cazul în care răspunsul la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat
 - psoriazis sever, refractar la tratament și invalidant, care nu răspunde suficient la alte forme de tratament, de exemplu fototerapia, terapia cu psoraleni și radiații ultraviolete A (PUVA) și retinoizi, precum și psoriazis sever care afectează articulațiile (artrita psoriazică) la pacienții adulți
- leucemie limfoblastică acută (LLA) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste

Dacă nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jylamvo

Nu luați Jylamvo

- dacă sunteți alergic la metotrexat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți insuficiență renală severă (sau medicul dumneavoastră clasifică insuficiența drept severă)

- dacă aveți insuficiență hepatică
- dacă aveți tulburări ale sângelui, cum sunt hipoplazie a măduvei osoase, leucopenie, trombocitopenie sau anemie semnificativă
- dacă beți alcool în exces
- dacă aveți sistemul imunitar slăbit
- dacă aveți o infecție gravă, de exemplu tuberculoză sau infecție cu HIV
- dacă aveți ulcerații la nivelul stomacului sau intestinului
- dacă aveți o inflamație la nivelul mucoasei din interiorul gurii sau ulcerații la nivelul gurii
- dacă alăptați și, în plus, pentru indicații non-oncologice (tratamente altele decât cele pentru cancer) dacă sunteți gravidă (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea“)
- dacă vi s-a administrat recent un vaccin cu virus viu sau urmează să vi se administreze unul

Atenționări și precauții

Avertisment important referitor la doza de Jylamvo (metotrexat):

Această soluție orală conține 2 mg metotrexat în 1 ml soluție, iar gradațiile seringii dozatoare sunt exprimate în ml, nu în mg.

Luați Jylamvo **doar o dată pe săptămână** pentru tratamentul bolilor reumatice sau de piele (PAR, AJI și psoriazis sau artrită psoriazică).

Utilizarea unei cantități prea mari de Jylamvo (metotrexat) poate fi letală.

Vă rugăm să citiți foarte atent pct. 3 din acest prospect.

Înainte să utilizați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveți orice întrebări.

Înainte să utilizați Jylamvo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți diabet zaharat tratat cu insulină
- dacă aveți infecții inactive, cronice [de exemplu tuberculoză, hepatită B sau C, zona zoster (herpes zoster)], deoarece acestea se pot activa
- dacă ați avut vreodată orice boală de ficat sau rinichi
- dacă aveți probleme cu funcția pulmonară
- dacă sunteți deosebit de supraponderal
- dacă aveți o acumulare anormală de lichid în abdomen (ascită) sau în jurul plămânilor (efuziune pleurală)
- dacă sunteți deshidratat sau aveți afecțiuni care pot avea ca rezultat deshidratarea (vărsături, diaree, constipație, inflamație a mucoasei din interiorul gurii)

Dacă aveți probleme de piele după radioterapie (dermatită de iradiere) sau arsuri solare, aceste reacții pot reveni după terapia cu metotrexat (reacție de revenire).

La pacienți tratați cu doză mică de metotrexat pot să apară ganglioni limfatici măriți și, în acest caz, terapia trebuie oprită.

Episoade apărute brusc de sângerări la nivelul plămânilor au fost raportate la pacienți cu boală reumatologică preexistentă, în asociere cu tratamentul cu metotrexat. Dacă vă confrunțați cu simptome cum ar fi că scuipați sau expectorați sânge, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Diareea poate fi o posibilă reacție adversă la Jylamvo și necesită o întrerupere a terapiei. Dacă aveți diaree, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Anumite tulburări ale creierului (encefalopatie/leucoencefalopatie) au fost raportate la pacienții cu cancer tratați cu metotrexat. Asemenea reacții adverse nu pot fi excluse atunci când metotrexatul este utilizat pentru tratarea altor boli.

Dacă dumneavoastră, partenerul sau persoana care are grijă de dumneavoastră observați apariția sau agravarea simptomelor neurologice, de exemplu slăbiciune musculară generalizată, tulburări de

vedere, modificări de gândire, de memorie și de orientare care duc la confuzie, precum și modificări de personalitate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi simptome ale unei infecții foarte rare, grave a creierului, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Metotrexatul poate crește sensibilitatea pielii dumneavoastră la lumina soarelui. Evitați soarele puternic și nu utilizați patul cu lămpi pentru bronzare artificială sau lampa facială de bronzare fără o recomandare medicală. Pentru a vă proteja pielea împotriva soarelui puternic, purtați îmbrăcăminte adecvată și aplicați creme de protecție solară cu factor de protecție mare.

Modificările de tip psoriazic ale pielii se pot agrava în timpul tratamentului cu metotrexat, dacă vă expuneți la radiații de tip UV.

Metotrexatul afectează temporar producerea de spermă și ovule. Metotrexatul poate provoca avort și defecte congenitale severe. Dacă sunteți femeie, trebuie să evitați să concepeți un copil dacă vi se administrează metotrexat, în acea perioadă și timp de cel puțin 6 luni după încetarea tratamentului cu metotrexat. Dacă sunteți bărbat, trebuie să evitați să concepeți un copil dacă vi se administrează metotrexat, în acea perioadă și timp de cel puțin 3 luni după încetarea tratamentului. Vezi și pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”.

Examenе ulterioare și precauții recomandate

Chiar dacă metotrexatul este utilizat în doze mici, pot apărea reacții adverse severe. Pentru a le detecta în timp util, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze examinări și analize de laborator cu rol de monitorizare.

Înainte de începerea tratamentului:

Înainte de a începe tratamentul, sângele dumneavoastră va fi verificat pentru a vedea dacă aveți suficiente celule sanguine. De asemenea, vi se vor face analize de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră și a vedea dacă aveți hepatită. În plus, vor fi verificate albumina serică (o proteină din sânge), statusul hepatitei (infecție a ficatului) și funcția rinichilor. De asemenea, medicul poate decide să efectueze și alte teste hepatice, dintre care unele ar putea presupune luarea unor imagini ale ficatului iar altele ar putea presupune prelevarea unei mici probe de țesut din ficat, pentru a o examina mai îndeaproape. De asemenea, medicul poate verifica pentru a vedea dacă aveți tuberculoză și v-ar putea face o radiografie toracică sau un test al funcției pulmonare.

În cursul tratamentului:

Medicul dumneavoastră ar putea face următoarele examinări:

- examinarea cavității orale și a faringelui pentru a detecta eventuale modificări ale membranei mucoase, precum inflamații sau ulcerații
- analize de sânge/ numărarea elementelor figurate ale sângelui , cu determinarea numărului de celule ale sângelui și măsurarea valorilor serice ale metotrexatului
- analize de sânge pentru a monitoriza funcția ficatului
- teste de imagistică pentru a monitoriza starea ficatului
- prelevarea unei mici probe de țesut din ficat, pentru a o examina mai îndeaproape
- analize de sânge pentru a monitoriza funcția rinichilor
- monitorizarea tractului respirator și, dacă este nevoie, testarea funcției pulmonare

Este foarte important să vă prezentați pentru efectuarea acestor examinări programate.

Dacă rezultatele oricăruia din aceste teste este anormal, medicul dumneavoastră va ajusta tratamentul în mod corespunzător.

Copii, adolescenți și vârstnici

Copiii, adolescenții și vârstnicii tratați cu metotrexat trebuie monitorizați medical cu atenție pentru a detecta rapid reacțiile adverse importante.

Acest medicament nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 3 ani deoarece experiența referitoare la această grupă de vârstă nu este suficientă.

Jylamvo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală și pe bază de plante medicinale sau naturiste.

Amintiți-vă să îl informați pe medicul dumneavoastră referitor la tratamentul cu Jylamvo dacă vi se prescrie alt medicament în timpul tratamentului.

Este foarte important să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente:

- alte medicamente pentru poliartrită reumatoidă sau psoriazis, de exemplu leflunomidă, azatioprină (utilizată, de asemenea, pentru a preveni respingerea organelor după un transplant), sulfazalazină (utilizată, de asemenea, pentru colită ulcerativă)
- ciclosporină (pentru supresia sistemului imunitar)
- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau salicilați (medicamente împotriva durerii și/sau inflamației, de exemplu acid acetilsalicilic, diclofenac și ibuprofen sau pirazol)
- vaccinuri cu virusuri vii
- diuretice, care reduc retenția de lichide
- medicamente pentru scăderea glicemiei, cum este metformina
- retinoizi (pentru tratamentul psoriazisului și altor boli ale pielii)
- medicamente antiepileptice (prevenirea convulsiilor)
- barbiturice (medicamente pentru somn)
- sedative
- contraceptive orale
- probenecid (pentru gută)
- antibiotice
- pirimetamină (pentru prevenirea și tratamentul malariei)
- preparate cu vitamine conținând acid folic
- inhibitori ai pompei de protoni (pentru tratamentul arsurilor la stomac, ulcerelor și altor probleme legate de stomac)
- teofilină (pentru probleme respiratorii)
- mercaptopurină (pentru tratamentul anumitor tipuri de leucemie)
- tratamente pentru cancer (cum sunt doxorubicină și procarbazină, în timpul terapiei cu doză mare de metotrexat)
- metamizol (numit și novaminsulfon sau dipironă) (medicament pentru durere severă și/sau febră).

Jylamvo împreună cu alimente, băuturi și alcool

Acest medicament se poate administra cu sau fără alimente. Când ați luat doza, beți apă și înghițiți pentru a vă asigura că ați luat întreaga doză și nu v-a rămas metotrexat în gură. Nu trebuie să beți alcool în timpul tratamentului cu Jylamvo și trebuie să evitați să beți cantități excesive de cafea, băuturi cu cafeină și ceai negru. Asigurați-vă că beți multe lichide în timpul tratamentului cu Jylamvo, deoarece deshidratarea (reducerea cantității de apă din corp) poate accentua reacțiile adverse la metotrexat.

Sarcina

Nu utilizați Jylamvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul v-a prescris medicamentul pentru tratament oncologic. Metotrexatul poate cauza malformații congenitale, poate dăuna copilului nenăscut sau cauza avorturi. Este asociat cu apariția de malformații la nivelul craniului, feței, inimii și vaselor sanguine, creierului și membrelor. Prin urmare, este foarte important ca metotrexatul să nu fie administrat femeilor gravide sau femeilor care intenționează să rămână gravide, cu excepția cazului în care se utilizează pentru tratament oncologic.

Înainte de începerea tratamentului pentru indicațiile non-oncologice, la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini, de exemplu prin teste de sarcină.

Nu utilizați Jylamvo dacă încercați să rămâneți gravidă. Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu metotrexat și cel puțin 6 luni după încheierea tratamentului. Prin urmare, trebuie să vă asigurați că luați măsuri eficiente de contracepție pe întreaga perioadă (vezi și pct. „Atenționări și precauții”).

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului sau bănuiți că ați putea fi gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să vi se ofere recomandări privind riscul efectelor dăunătoare asupra copilului, pe parcursul tratamentului..

Dacă doriți să rămâneți gravidă trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, care vă poate trimite la un specialist pentru recomandări, înainte de începerea planificate a tratamentului cu metotrexat.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului deoarece metotrexatul trece în laptele matern. Dacă medicul dumneavoastră consideră că este esențială continuarea tratamentului cu metotrexat, trebuie să opriți alăptarea.

Fertilitatea la bărbați

Dovezile disponibile nu indică un risc crescut de malformații sau avort dacă tatăl ia metotrexat în cantitate mai mică de 30 mg (15 ml)/săptămână. Cu toate acestea, riscul nu poate fi complet exclus și nu există informații privind doze mai mari de metotrexat. Metotrexatul poate avea efect genotoxic. Aceasta înseamnă că medicamentul poate produce mutații genetice. Metotrexatul poate afecta producția de spermă și ovule, ceea ce se asociază cu posibilitatea unor defecte de naștere.

Trebuie să evitați să deveniți tată sau să donați material seminal în timpul tratamentului cu metotrexat și timp de cel puțin 3 luni după încheierea tratamentului. Deoarece tratamentul cu metotrexat la doze mai mari administrate în mod obișnuit în tratamentul cancerului poate cauza infertilitate și mutații genetice, poate fi recomandabil ca pacienții bărbați tratați cu metotrexat în doze mai mari de 30 mg/15 ml pe săptămână să aibă în vedere conservarea spermei înainte de începerea tratamentului (vezi și pct. „Atenționări și precauții”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor



Atenție: Acest medicament vă poate afecta capacitatea de a reacționa și de a conduce vehicule.

În timpul tratamentului cu Jylamvo se pot produce reacții adverse care afectează sistemul nervos central, de exemplu oboseală sau amețală. În unele cazuri poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule sau a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit sau amețit, nu trebuie să conduceți un vehicul sau să folosiți utilaje.

Jylamvo conține etil para-hidroxibenzoat și metil para-hidroxibenzoat de sodiu.

Etil para-hidroxibenzoatul (E214) și metil para-hidroxibenzoatul (E219) pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

3. Cum să luați Jylamvo

Jylamvo trebuie prescris doar de medici familiarizați cu proprietățile medicamentului și modul în care funcționează.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea incorectă a Jylamvo poate duce la reacții adverse grave și chiar la deces.

Durata tratamentului este stabilită de medicul curant. Tratamentul cu Jylamvo pentru poliartrita reumatoidă activă, artrită juvenilă idiopatică severă, psoriazis sever și artrită psoriazică severă reprezintă un tratament de lungă durată.

Doza recomandată

Medicul dumneavoastră va decide ce doză de Jylamvo trebuie să luați în funcție de boala pentru care sunteți tratat, de gravitatea ei și de starea dumneavoastră generală de sănătate. Respectați doza exactă și urmați cu strictețe instrucțiunile medicului privind momentul când trebuie luat medicamentul.

Doza pentru boli reumatice și de piele (PAR, AJI și psoriazis sau artrită psoriazică)

Luați Jylamvo **doar o dată pe săptămână**. Decideți împreună cu medicul dumneavoastră cea mai adecvată zi din săptămână pentru luarea medicamentului.

Doza la adulți cu poliartrită reumatoidă:

Doza inițială uzuală este de 7,5 mg (3,75 ml), o dată pe săptămână.

Doza pentru psoriazis și artrită psoriazică:

Doza inițială uzuală este de 7,5 mg (3,75 ml), o dată pe săptămână.

Este posibil ca medicul să crească doza, dacă doza utilizată nu este eficientă dar este bine tolerată.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza, pentru a vi se potrivi în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament și de reacțiile adverse.

Doza pentru leucemie limfoblastică acută (LLA)

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză trebuie să luați pentru boala dumneavoastră și când trebuie să luați doza. Respectați exact această doză.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul va calcula doza necesară în funcție de suprafața corporală a copilului (m^2), iar doza se exprimă în mg/m^2 .

Vârstnici

Din cauza funcției reduse a ficatului și rinichilor și a rezervelor reduse de folat, la pacienții vârstnici trebuie aleasă o doză relativ redusă.

Cum să luați medicamentul

Ambalajul dumneavoastră de Jylamvo conține un flacon cu medicament, cu un capac, un adaptor pentru flacon și o seringă dozatoare de culoare albă. Utilizați întotdeauna seringile furnizate pentru a lua medicamentul.

Dacă sunteți părintele sau persoana care administrează medicamentul, spălați-vă pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Curățați imediat medicamentul vărsat. Pentru protecția dumneavoastră, trebuie să purtați mănuși de unică folosință atunci când manipulați Jylamvo.

Femeile gravide, care intenționează să rămână gravide sau care alăptează nu trebuie să manipuleze metotrexat.

Dacă Jylamvo intră în contact cu pielea, ochii sau nasul, trebuie să vă spălați imediat zona afectată cu apă și săpun.

Jylamvo este pentru administrare orală și este furnizat gata pentru administrare orală.

Rețineți că această soluție orală conține 2 mg metotrexat în 1 ml soluție, iar gradațiile seringii dozatoare sunt în ml, nu în mg.

Metotrexatul se poate administra cu sau fără alimente. Când ați luat doza, beți apă și înghițiți pentru a vă asigura că ați luat întreaga doză și nu v-a rămas metotrexat în gură.

Când utilizați medicamentul, urmați instrucțiunile de mai jos:

1. Puneți mânuși de unică folosință înainte de manipulare.
2. Agitați flaconul.
3. Scoateți capacul flaconului și împingeți ferm adaptorul pe gâtul flaconului.
4. Împingeți vârful seringii dozatoare în orificiul adaptorului.
5. Răsturnați flaconul.
6. Trageți LENT pistonul seringii astfel încât medicamentul să fie aspirat din flacon în seringă până ce partea CEA MAI LARGĂ albă a pistonului seringii este aliniată cu marcajul negru de pe seringă, marcând doza necesară. NU măsurați până la vârful îngust al pistonului. Dacă în seringă sunt bule de aer, repetați până la eliminarea lor.
7. Aduceți din nou flaconul în poziția normală și retrageți cu grijă seringă din adaptor, ținând-o de cilindru și nu de piston.
8. Verificați dacă doza din seringă este corectă.
9. Asigurați-vă că pacientul stă așezat sau în picioare înainte de a-i da medicamentul.
10. Puneți cu grijă vârful seringii în gura pacientului și orientați-o spre interiorul obrazului.
11. Apăsați încet și cu grijă pistonul pentru a lăsa medicamentul să iasă ușor spre interiorul obrazului. NU apăsați cu putere pistonul și nu faceți să țâșnească medicamentul spre partea din spate a gurii sau în gât, deoarece aceasta ar putea provoca înecarea. Pistonul trebuie împins cu grijă până la capăt, până ce face clic pe poziție.
12. Scoateți seringă din gura pacientului.
13. Cereți pacientului să înghită medicamentul și să bea apoi puțină apă, asigurându-se că nu a rămas nimic din medicament în gură.
14. Închideți din nou flaconul cu capacul, lăsând adaptorul pe poziție. Asigurați-vă că ați închis etanș capacul.
15. Imediat după utilizare, spălați seringă cu apă caldă și cu săpun și clătiți-o bine. Seringă trebuie ținută sub apă, trăgând pistonul înăuntru și în afară de câteva ori până ce toate urmele de medicament sunt eliminat din seringă, inclusiv din vârful ei. Pistonul și tubul trebuie separate apoi și ambele spălate bine cu apă caldă cu săpun. Ele trebuie clătite apoi bine cu apă RECE, scuturând excesul de apă înainte de ștergerea cu un șervet de hârtie curat. Pistonul și tubul trebuie păstrate într-un recipient curat, uscat, împreună cu medicamentul și reasamblate înainte de următoarea utilizare. Toate componentele seringii trebuie să fie complet uscate înainte de utilizarea pentru doza următoare.

Repetăți pașii de mai sus pentru fiecare doză, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult Jylamvo decât trebuie

Urmați recomandările medicului dumneavoastră privind doza. Nu modificați niciodată doza din proprie inițiativă.

Dacă suspectați că dumneavoastră (sau altcineva) ați (a) luat prea mult Jylamvo, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau contactați secția de urgență a celui mai apropiat spital. Medicul va decide dacă este necesar vreun tratament.

Supradozajul cu metotrexat poate provoca reacții grave. Simptomele supradozajului pot include sângerare, o senzație neobișnuită de slăbiciune, ulceratii în gură, greață, vărsături, scaune de culoare neagră sau cu sânge, tuse cu sânge sau vărsături cu sânge cu aspect de zaț de cafea și cantitate redusă de urină. Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”,

Luați ambalajul medicamentului atunci când mergeți la medic sau la spital. Antidotul în cazul supradozajului este folinatul de calciu.

Dacă uitați să luați Jylamvo

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, ci continuați cu doza prescrisă. Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Jylamvo

Nu întrerupeți sau opriți tratamentul cu Jylamvo fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă bănuiți că aveți o reacție adversă severă, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați brusc respirație șuierătoare, dificultate la respirație, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupție pe piele sau mâncărime (în special, dacă vă afectează întregul corp).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- probleme respiratorii (acestea includ o senzație generală de boală, tuse seacă, iritantă, respirație precipitată, dificultate la respirație, durere în piept sau febră)
- eliminare de sânge prin scuipat sau expectorație*
- forme grave de jupuire a pielii sau formare de bășici
- sângerare neobișnuită (inclusiv vărsături cu sânge), vânătăi sau sângerări nazale
- greață, vărsături, disconfort abdominal sau diaree severă
- ulcerații în interiorul gurii
- scaune de culoare neagră sau asemănătoare cu smoala
- sânge în urină sau scaun
- pete roșii mici pe piele
- febră, dureri în gât, simptome asemănătoare gripei
- îngălbenire a pielii (icter) sau urină de culoare închisă
- durere sau dificultăți la urinat
- sete și/sau urinare frecventă
- crize convulsive (convulsii)
- pierdere a conștienței
- vedere încețoșată sau limitată
- oboseală severă.

*s-au raportat cazuri în cazul utilizării tratamentului cu metotrexat la pacienți cu boli reumatologice preexistente.

Au mai fost raportate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- pierdere a poftei de mâncare, greață, vărsături, dureri abdominale, inflamare a și ulcerații ale mucoasei din interiorul gurii și gâtului
- analize ale sângelui indicând valori crescute ale enzimelor ficatului.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- infecții
- formare redusă a globulelor sângelui, cu reducere a numărului de globule albe și/sau roșii și/sau a numărului de trombocite (leucocitopenie, anemie, trombocitopenie)
- dureri de cap, oboseală, stare confuzională
- inflamație a plămânilor (pneumonie) cu tuse seacă, respirație precipitată și febră

- diaree
- erupții pe piele, înroșire a pielii și mâncărime.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- limfom (umflătură la nivelul gâtului, zonei inghinale sau sub braț, asociată cu dureri de spate, scădere în greutate sau transpirație nocturnă)
- reacții alergice severe
- diabet zaharat
- depresie
- amețeală, confuzie, crize convulsive
- leziuni pulmonare
- ulcerații și sângerări ale tractului digestiv
- boli de ficat, conținut redus al proteinelor din sânge
- urticarie, reacții asemănătoare arsurilor solare din cauza sensibilității crescute a pielii la lumina soarelui, colorație maro a pielii, cădere a părului, număr crescut de noduli reumatoizi, zona zoster, psoriazis dureros, vindecare lentă a rănilor
- dureri ale articulațiilor sau mușchilor, osteoporoză (reducere a rezistenței oaselor)
- boală a rinichilor, inflamații sau ulcerații ale vezicii urinare (posibil asociate cu sânge în urină), durere la urinat
- inflamații și ulcerații ale vaginului.

Rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 1000):

- o tulburare a sângelui caracterizată prin apariția unui număr foarte mare de globule roșii (anemie megaloblastică)
- fluctuații de dispoziție
- slăbiciune în mișcări, inclusiv limitare a mișcărilor doar la partea stângă sau dreaptă a corpului
- tulburări de vedere severe
- inflamare a membranei care învelește inima, acumulare de lichid în jurul inimii
- tensiune arterială mică, cheaguri de sânge
- amigdalită, stop respirator, astm bronșic
- inflamare a pancreasului, inflamare a tractului digestiv, scaune cu sânge, gingii inflamate, indigestie
- hepatită acută (inflamație a ficatului)
- modificare a culorii unghiilor, acnee, pete roșii sau purpurii din cauza sângerării vaselor sanguine
- agravare a psoriazisului în timpul tratamentului cu terapie UV
- leziuni ale pielii asemănătoare cu arsurile solare sau dermatita de după radioterapie
- fracturi osoase
- insuficiență renală, reducere sau lipsă a producerii de urină, valori anormale ale electroliților în sânge
- tulburări ale formării de spermă, tulburări menstruale.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Infecții sistemice virale, fungice sau bacteriene
- tulburare gravă a funcției măduvei osoase (anemie), mărire a ganglionilor limfatici
- tulburări limfoproliferative (creștere excesivă a globulelor albe din sânge)
- insomnie
- dureri, slăbiciune musculară, modificări ale simțului gustativ (gust metalic), inflamare a membranei care învelește creierul, ducând la paralizie sau vărsături, senzație de amorțeală sau furnicături/având o sensibilitate mai mică la stimulare decât în mod normal
- afectare a mișcării mușchilor folosiți pentru vorbire, dificultăți de vorbire, afectare a vorbirii, senzație de somnolență sau oboseală, senzație de confuzie, senzații neobișnuite la nivelul capului, umflare a creierului, țiuit în urechi
- ochi roșii, leziuni ale retinei
- acumulare de lichid în plămân, infecții pulmonare

- vărsături cu sânge, complicații severe ale tractului digestiv
- insuficiență hepatică
- infecții ale unghiilor, desprindere a unghiei de pe loja unghială, furuncule, lărgire a vaselor de sânge mici, leziuni ale vaselor de sânge din piele, inflamație de tip alergic a vaselor de sânge
- proteine în urină
- pierdere a apetitului sexual, probleme de erecție, scurgere vaginală, infertilitate, mărire a sânilor la bărbați (ginecomastie)
- febră.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- modificare patologică a materiei albe a creierului (leucoencefalopatie)
 - hemoragii
 - sângerare la nivelul plămânilor*
 - roșeață și descuamare a pielii
 - leziuni osoase la nivelul maxilarului (secundare creșterii excesive a globulelor albe din sânge)
 - umflare.
- *s-au raportat cazuri în cazul utilizării tratamentului cu metotrexat la pacienți cu boli reumatologice preexistente.

Metotrexatul reduce numărul de globule albe din sânge și astfel vă reduce imunitatea.

Dacă observați vreun simptom de infecție cum ar fi febra sau o înrăutățire marcată a stării generale de sănătate sau febră cu semne locale de infecție, de exemplu durere în gât/inflamație a gâtului sau gurii sau probleme de urinat, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Vi se va efectua o analiză a sângelui, pentru a verifica reducerea globulelor albe ale sângelui (agranulocitoză). Este important să îl informați pe medicul dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le folosiți.

Metotrexatul poate provoca reacții adverse grave (care pot pune viața în pericol uneori). Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va efectua analize pentru a verifica orice modificări ale sângelui (de exemplu număr redus de globule albe, număr redus de trombocite, limfoame), rinichilor sau ficatului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jylamvo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor, ci de preferință într-un dulap încuiat. Ingerarea accidentală poate fi letală pentru copii.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Păstrați flaconul închis etanș pentru a preveni alterarea medicamentului și a reduce riscul de vărsare accidentală.

După 3 luni de la prima deschidere, aruncați orice cantitate de medicament nefolosit.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind produsele citotoxice – discutați cu farmacistul.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jylamvo

Substanța activă este metotrexat. Un ml de suspensie conține 2 mg de metotrexat.

Celelalte componente sunt: macrogol 400, glicerol, aromă de portocală, sucraloză, etil para-hidroxibenzoat (E214), metil para-hidroxibenzoat de sodiu (E219), acid citric, citrat trisodic, apă purificată. Vezi pct. 2 „Jylamvo conține etil para-hidroxibenzoat și metil para-hidroxibenzoat de sodiu”.

Cum arată Jylamvo și conținutul ambalajului

Jylamvo este o soluție limpede, de culoare galbenă. Este disponibil într-un flacon din sticlă brună, conținând 60 ml de soluție, închis cu un capac cu sistem de siguranță securizat împotriva deschiderii de către copii. Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon și o seringă dozatoare de culoare albă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danemarca

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru metotrexat, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Pe baza datelor disponibile referitoare la reacțiile de fotosensibilitate manifestate în cazuri spontane, incluzând un caz letal și literatura de specialitate, PRAC consideră că trebuie adăugată sau revizuită reacția adversă la medicament reprezentând reacții de fotosensibilitate și că ar trebui introdus un avertisment referitor la riscul de fotosensibilitate în informațiile referitoare la produsele care conțin metotrexat.

Pe baza datelor disponibile cu privire la interacțiunea dintre metotrexat și metamizol din rapoarte spontane și literatura de specialitate, PRAC consideră că utilizarea concomitentă a metotrexatului și metamizolului poate crește toxicitatea hematologică, în special la pacienți vârstnici.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru metotrexat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin metotrexat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.