

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Methotrexate Pfizer 2,5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur metótrexat 2,5 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 66,17 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Kringlótt, ávöl, gul tafla, með ígreypu „2.5“ á annarri hlið. Deiliskora sem skiptir töflunni í tvennt á hinni hliðinni, sem er með ígreypu „M“ ofan við deiliskoruna og „1“ neðan við hana. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Virk iktsýki hjá fullorðnum sem ekki næst stjórn á með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), malaríulyfjum, súlfasalazini, penicillamíni eða gullyfjum eða þegar notkun þessara lyfja er frábending.

Útbreitt, langvarandi psoriasis þegar önnur meðferð bregst.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Metótrexati skal aðeins ávísað af læknum sem eru sérfræðingar í notkun metótrexats og skilja fyllilega áhættuna tengda meðferð með metótrexati.

Skammtar

Mikilvæg varnaðarorð varðandi skömmtnun Methotrexate Pfizer (metótrexat)

Við meðferð á iktsýki og psoriasis **má aðeins nota Methotrexate Pfizer (metótrexat) einu sinni í viku**. Röng skömmtnun við notkun Methotrexate Pfizer (metótrexat) getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. dauða. Lesið þennan kafla samantektar á eiginleikum lyfs mjög vandlega.

Tilkynnt hefur verið um banvæn eituráhrif þegar lyfið hefur verið tekið daglega fyrir mistök í stað þess að taka það einu sinni í viku, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Sá sem ávísar lyfinu skal tryggja að sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra geti fylgt meðferðaráætlun með skömmtnun einu sinni í viku.

Læknirinn á að tilgreina á lyfseðlinum hvaða vikudag skal taka lyfið.

Fullorðnir mega taka töflurnar óháð máltíðum.

Psoriasis:

Ráðlagður upphafsskammtur er einn 7,5 mg skammtur einu sinni í viku eða 2,5 mg þrisvar sinnum á einum sólarhring með 12 klukkustunda millibili sem vikuleg meðferð.

Sá sem ávísar lyfinu skal tilgreina á lyfseðli dag þann sem lyf skal tekið.

Iktsýki:

Ráðlagður upphafsskammtur er 7,5 mg einu sinni í viku.

Sá sem ávísar lyfinu skal tilgreina á lyfseðli dag þann sem lyf skal tekið.

Um báðar ábendingar gildir:

Áhrif lyfsins koma oftast í ljós innan 6 vikna og líðan sjúklinga heldur síðan yfirleitt áfram að batna næstu 12 vikur eða lengur. Sjáist engin áhrif af meðferðinni eftir 6-8 vikur og hafi engin eitúráhrif komið í ljós, má auka skammtinn smátt og smátt um 2,5 mg á viku.

Ákjósanlegur vikuskammtur er oftast á bilinu 7,5-15 mg og hann á ekki að vera stærri en 20 mg/viku. Hafi enginn árangur náðst eftir 8 vikur með stærsta skammti á að hætta meðferðinni. Þegar áhrif af meðferðinni koma fram skal minnka skammt í minnsta mögulega viðhaldsskammt. Enn er ekki vitað hver ákjósanleg meðferðarlengd er, en bráðabirgðaupplýsingar benda til að hægt sé að halda upphafsárangri meðferðarinnar við í a.m.k. 2 ár með viðhaldsmeðferð. Ef meðferð er hætt geta einkenni komið fram að nýju innan 3-6 vikna.

Skert nýrnastarfsemi

Metótrexat skal nota með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skammta skal aðlaga á eftirfarandi hátt:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	% af skammti sem á að gefa
>60	100
30-59	50
<30	Ekki má gefa metótrexat

Börn

Methotrexate Pfizer notkun er aðeins leyfð hjá fullorðnum. Engin viðeigandi not eru fyrir Methotrexate Pfizer hjá börnum.

Lyfjagjöf

Töflurnar á að taka heilar. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og gjöf lyfsins.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Lungnabreytingar eða -sjúkdómar sem tengjast iktsýki.
- Við háskammtameðferð: Skinuholsvökvi (vökvasöfnun í kviðarholi) og mikill vökvi í brjóstholi.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín., sjá kafla 4.2 og 4.4).
- Meðganga og brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).
- Áfengissýki.
- Skert lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Sýnileg eða mælanleg ónæmisbilunarheilkenni.
- Blóðsjúkdómar, s.s. beinmergsbæling, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða verulegt blóðleysi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tilkynnt hefur verið um dauðsföll við meðferð með metótrexati við illkynja sjúkdómum, psoriasis og iktsýki.

Vegna hættu á alvarlegum eitúráhrifum skal lækni upplýsa sjúkling um áhættuna sem getur fylgt meðferðinni og sjúklingur á að vera undir stöðugu eftirliti læknis.

Tíðni og alvarleiki eitúráhrifa geta tengst skammtastærð eða tíðni skammta, en eitúráhrif hafa sést við allar skammtastærðir og geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Þegar slík viðbrögð koma fram á að minnka skammta eða hætta meðferð og hefja viðeigandi aðgerðir (sjá kafla 4.9). Ef meðferð með metótrexati er hafin á ný á að gæta ítrustu varúðar að undangengnu mati á hvort enn sé þörf fyrir lyfið og fylgjast náið með því hvort eitúráhrif koma fram á ný.

Sá sem ávísar lyfinu skal tilgreina á lyfseðli dag þann sem lyf skal tekið. Sá sem ávísar lyfinu skal ganga úr skugga um að sjúklingar skilji að Methotrexate Pfizer (metótrexat) skal aðeins tekið einu sinni í viku. Leiðbeina skal sjúklingum um mikilvægi þess að fylgja fyrirmælum um töku lyfs einu sinni í viku. Dagleg taka vikuskammta fyrir mistök hefur leitt til dauða (sjá kafla 4.2 og 4.9).

Metótrexat útskilst hægt úr uppsöfnuðum vökva í líkamsholrúmum (third space compartments) (t.d. fleiðruútferð og skínuholsvökva, sjá kafla 4.3). Þetta hefur í för með sér lengri lokahelmingunartíma og hugsanlega eitúráhrif. Hjá sjúklingum með verulega vökvauppsöfnun í líkamsholrúmum er ráðlagt að tæma út vökva áður en meðferðin hefst og fylgjast með þéttni metótrexats í plasma.

Eins og við á um önnur frumudrepandi lyf getur metótrexat valdið æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome) hjá sjúklingum með hraðvaxandi æxli. Viðeigandi stuðningsmeðferð og lyfjameðferð getur komið í veg fyrir þessa aukaverkun eða dregið úr henni.

Metótrexat gefið samtímis geislameðferð getur aukið hættu á mjúkvefjadrepi og beindrepi (sjá kafla 4.5).

Illkynja eitilæxli, sem geta komið fram hjá sjúklingum sem eru í meðferð með litlum skömmtum af metótrexati, geta gengið til baka eftir að meðferð er hætt. Fyrst er meðferð með metótrexati hætt og ef eitilæxlið gengur ekki til baka skal hefja viðeigandi meðferð.

Tilkynnt hefur verið um ófyrirsjáanlega, alvarlega (stundum lífshættulega) beinmergsbælingu, vanmyndunarblóðleysi og eitúráhrif á meltingarveg við samtímis gjöf metótrexats (venjulega í stórum skömmtum) og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) (sjá kafla 4.5).

Lifur

Metótrexat getur hugsanlega valdið bráðri lifrabólgu og langvarandi lifrareitrunum (bandvefsmyndun í lifur og skorpulifur). Langvarandi eitrun getur hugsanlega valdið dauða og kemur venjulega fram eftir langvarandi notkun (venjulega í tvö ár eða lengur) og eftir að uppsafnaður heildarskammtur er kominn yfir 1,5 grömm.

Metótrexat hefur valdið endurvirkjun lifrabólgu B sýkingar eða versnun á lifrabólgu C sýkingu, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða. Í einstökum tilfellum hefur endurvirkjun lifrabólgu B komið fram eftir að meðferð með metótrexati var hætt. Framkvæma skal klínískt mat og rannsóknarstofupróf til að meta lifrarsjúkdóma sem þegar eru til staðar hjá sjúklingum sem áður hafa sýkst af lifrabólgu B eða C. Þetta mat getur leitt í ljós að meðferð með metótrexati henti ekki fyrir suma sjúklinga.

Lifrarpróf

Ekki á að hefja meðferð eða henni skal hætt ef fram koma viðvarandi eða umtalsverð frávik á lifrarprófi, öðrum rannsóknum sem eru ekki ífarandi á bandvefsmyndun í lifur eða í vefjasýnum úr lifur.

Greint hefur verið frá tímabundnum hækkunum transamínasa í tvöföld eða þreföld efri eðlileg mörk hjá sjúklingum með tíðni 13-20%. Viðvarandi hækkun lifrarensíma og/eða lækkun albúmíns í sermi getur verið vísbending um alvarlega eiturvefningu á lifur. Við viðvarandi hækkun lifrarensíma skal íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð.

Verið getur að vefjafræðilegar breytingar, bandvefsmyndun og í sjaldgæfari tilvikum skorpulifur séu ekki undanfari óeðlilegra niðurstaðna á lifrarprófi. Í sumum tilvikum skorpulifur eru transamínasar eðlilegir. Þess vegna skal íhuga greiningaraðferðir sem eru ekki ífarandi til að fylgjast með ástandi lifrar, auk lifrarprófa. Íhuga skal töku vefjasýnis úr lifur í hverju tilviki fyrir sig með tilliti til samhliða kvilla sjúklings, sjúkrasögu hans og áhættu sem fylgir vefjasýnatöku. Áhættuþættir fyrir eiturvefningu á lifur eru meðal annars fyrri áfengisneysla, viðvarandi hækkun lifrarsíma, saga um lifrarsjúkdóm, fjölskyldusaga um arfgenga lifrarkvilla, sykursýki, offita og fyrri útsetning fyrir lyfjum eða efnum sem hafa eiturvefningu á lifur svo og langvarandi meðferð með metótrexati.

Ekki á að gefa önnur lyf sem hafa eiturvefningu á lifur meðan á meðferð með metótrexati stendur nema brýna nauðsyn beri til. Forðast skal neyslu áfengis (sjá kafla 4.3 og 4.5). Hafa skal náið eftirlit með lifrarsímum hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturvefningu á lifur.

Gæta skal aukinnar varúðar hjá sjúklingum með insúlínháða sykursýki vegna þess að fram hafa komið einstaka tilvik skorpulifur án hækkunar transamínasa meðan á meðferð með metótrexati stóð.

Meltingarfæri

Ef niðurgangur eða munnbólga með sárum koma fram skal hætta meðferð með metótrexati, ef það er ekki gert geta komið fram blæðandi garnabólga og dauðsföll vegna rofs í þörmum. Gæta skal ítrustu varúðar við notkun metótrexats hjá sjúklingum með magasár eða sáraristilbólgu. Ef fram koma uppköst, niðurgangur eða munnbólga sem leiða til ofþornunar skal hætta meðferð með metótrexati þar til þessi einkenni ganga til baka.

Eituráhrif á blóðmynd

Metótrexat getur bælt blóðmyndun og valdið blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð (sjá kafla 4.3). Hjá psoriasis- og iktsýkisjúklingum á að hætta meðferð með metótrexati strax ef vart verður við marktæka fækkun blóðfrumna.

Sýkingar eða ónæmisástand

Gæta skal ítrustu varúðar við notkun metótrexats sjúklingum með virkar sýkingar og yfirleitt á ekki að nota metótrexat handa sjúklingum með greinileg einkenni ónæmisbrests eða ef ónæmisbrestur hefur verið staðfestur með mælingum (sjá kafla 4.3). Metótrexat er ónæmisbælandi. Lungnabólga getur komið fram (í sumum tilfellum getur hún leitt til öndunarbílunar). Hugsanlega lífshættulegar tækifærissýkingar, þ.m.t. *Pneumocystis carinii* lungnabólga, geta komið fram meðan á meðferð með metótrexati stendur. Ef sjúklingur fær einkenni frá lungum skal hafa *Pneumocystis carinii* lungnabólgu í huga.

Ónæmisáðgerðir

Bólusetning getur verið áhrifaminni ef hún er framkvæmd meðan á meðferð með metótrexati stendur. Yfirleitt er ekki mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefni. Tilkynnt hefur verið um dreifðar bóluefnasýkingar eftir bólusetningu við bólusótt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með metótrexati.

Öndunarfæri

Lungnasjúkdómur af völdum metótrexats, þ.m.t. bráð eða langvinn millivefslungnabólga með fleiðruútferð, getur komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur og hefur verið tilkynnt um slíkt við litla skammta. Kvillinn gengur ekki alltaf algjörlega til baka og hefur verið tilkynnt um dauðsföll (sjá kafla 4.8). Ummerki eða einkenni frá lungum, s.s. þurr, slímlaus hósti, hiti, verkur fyrir brjósti, mæði, vefildisskortur og íferð sem sést á lungnamynd eða ósértæk lungnabólga, sem koma fram meðan á meðferð með metótrexati stendur, geta gefið til kynna skemmdir sem hugsanlega eru alvarlegar og þarf þá að hætta meðferð og rannsaka sjúklinginn gaumgæfilega. Lungnaskemmdir geta komið fram óháð skammtastærð. Útiloka þarf hugsanlega sýkingu (að meðtalinni lungnabólgu). Læknirinn skal spyrja sjúklinginn um hvort hann/hún finni fyrir minni virkni í lungum og/eða einkennum frá lungum og hugsanlega gera mælingar á lungnastarfsemi.

Að auki hefur verið tilkynnt um lungnablöðrublæðingu vegna notkunar metótrexats við gigtarsjúkdómum og tengdum ábendingum. Þessi tilvik gætu einnig verið vegna æðabólgu og annarra fylgisjúkdóma. Hafa skal í huga, við grun um lungnablöðrublæðingu, að hefja rannsókn tafarlaust til að staðfesta greininguna.

Nýru

Þar sem metótrexat skilst aðallega út um nýru, má búast við aukinni þéttni þegar nýrnastarfsemi er skert, sem getur leitt til alvarlegra aukaverkana. Fylgjast skal með nýrnastarfsemi með prófunum á nýrnastarfsemi og greiningu á þvagi. Ef kreatínínigildi í sermi hækka skal minnka skamtinn. Ef kreatínín úthreinsun er minni en 30 ml/mín., skal ekki gefa metótrexat (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Þar sem hætta er á skertri nýrnastarfsemi (t.d. hjá öldruðum), skal eftirlit vera tíðara. Þetta á sérstaklega við þegar samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á brotthvarf metótrexats eða valda nýrnaskemmdum (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)) eða lyf sem geta valdið skertri blóðmyndun.

Vegna hættu á skertri nýrnastarfsemi, að meðtalinni vægt skertri nýrnastarfsemi, er samhliðanotkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Vessaþurrð getur einnig aukið eiturverkanir metótrexats.

Forðast skal samtímisnotkun prótónupumpuhemla og stórra skammta af metótrexati, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Metótrexat getur valdið nýrnaskaða sem getur leitt til bráðrar nýrnabilunar (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að vandlega sé fylgst með nýrnastarfsemi, svo sem eðlilegum vökvabúskap og hækkuðu sýrustigi þvags, auk mælinga á metótrexati í sermi og nýrnastarfsemi.

Húð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, í sumum tilvikum banvæn húðviðbrögð, þar með talið eitrunardreplos húðþekju (Lyells heilkenni, toxic epidermal necrolysis), Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt (erythema multiforme) eftir nokkurra daga meðferð með metótrexati til inntöku eða með gjöf í vöðva, bláæð eða mænugöng (sjá kafla 4.8).

Ljósnaemi

Ljósnaemi, sem lýsir sér með slæmum sólbruna hefur komið fram hjá sumum sem fá metótrexat (sjá kafla 4.8). Forðast á útsetningu fyrir sterku sólarljósi eða UV-ljósi nema samkvæmt læknisráði. Sjúklingar eiga að nota fullnægjandi sólarvörn til varnar sterku sólarljósi. Psoriasissskemmdir geta versnað við samhliða áhrif útfjólublárra geisla. Húðbólga vegna geisla og sólbruna getur blossað upp á ný eftir notkun metótrexats.

Miðtaugakerfi

Greint hefur verið frá heilahvítukvilla hjá sjúklingum sem fengu metótrexat.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fá metótrexat, aðallega við samhliða notkun annarra ónæmisbælandi lyfja. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn og skal höfð í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með ný eða versnandi einkenni frá taugakerfi.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á taugakerfi, allt frá höfuðverk til lómunar, dás og tilfella sem líkjast heilablóðfalli, aðallega hjá börnum og unglingum sem fengu metótrexat ásamt cytarabíni.

Frjósemi og æxlun

Frjósemi

Tilkynnt hefur verið um hjá mönnum að metótrexat skerði frjósemi og valdi sæðisfrumnaeklu, tíðatruflunum og tíðateppu, meðan á meðferð stendur og í skamman tíma eftir að meðferð er hætt, sem

hefur áhrif á myndun sæðisfruma og eggmyndun á því tímabili sem lyfið er notað - áhrif sem virðist vera hægt að snúa við sé meðferð hætt.

Vansköpun – Áhætta við æxlun

Metótrexat hefur eiturverkanir á fósturvísa, veldur fósturláti og fósturgöllum hjá mönnum. Þess vegna skal ræða hugsanleg áhrif á æxlun, fósturlát og meðfæddar vanskapanir við kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri (sjá kafla 4.6). Staðfesta verður að ekki sé um þungun að ræða áður en Methotrexate Pfizer er notað við ábendingum sem ekki eru tengdar krabbameini. Séu konur á barneignaraldri í meðferð, þarf að nota öryggja getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti sex mánuði þar á eftir.

Um ráðleggingar varðandi getnaðarvarnir fyrir karla sjá kafla 4.6.

Eftirlit á rannsóknarstofu

Áður en meðferð hefst á m.a. að gera fullkomna rannsókn á blóðmynd með deilitalningu og talningu blóðflagna, mælingu lifrarensíma, skimun fyrir lifrabólgu B og C, mælingu nýrnastarfsemi og röntgenmynd af brjóstholi.

Meðan á meðferð við iktsýki og psoriasis stendur á að gera eftirtaldir rannsóknir: rannsaka blóðmynd mánaðarlega, mæla lifrarensím og nýrnastarfsemi á eins til tveggja mánaða fresti. Tíðara eftirlit þarf venjulega við meðferð við æxlissjúkdómum. Í upphafi meðferðar og við breytingar á skömmtum eða þegar hætta er á aukinni þéttni metótrexats í blóði (t.d. við vökvapurð) getur einnig verið nauðsynlegt að viðhafa tíðara eftirlit.

Við merki um hvítornafæð á að hætta meðferð eða minnka skammta.

Taka á sýni úr beinmerg eftir þörfum.

Fólínsýruskortur getur aukið eituráhrif metótrexats.

Notkun handa öldruðum

Vegna skertrar lifrar- og nýrnastarfsemi og minni birgða af fólínsýru á að íhuga að gefa öldruðum sjúklingum tiltölulega litla skammta og fylgjast grannt með fyrstu merkjum um eituráhrif hjá þessum sjúklingum.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID)

NSAID-lyf og salísýlöt hindra m.a. myndun prostaglandína í nýrum og þannig blóðflæði um nýru og pípluseytingu metótrexats. Samtímisnotkun getur valdið auknum eituráhrifum af metótrexati. Hætta á því virðist vera skammtaháð. Gæta á varúðar við meðferð með litlum skömmtum og fylgjast með nýrnastarfsemi, en almennt á að forðast að nota lyfin samtímis (sjá kafla 4.4).

Prótónupumpuhamlar

Samtímis gjöf prótónupumpuhamla og metótrexats getur dregið úr úthreinsun metótrexats og þannig valdið aukinni þéttni metótrexats í plasma með klínískum ummerkjum og einkennum metótrexateitrunar. Þess vegna skal forðast samtímisnotkun prótónupumpuhamla og stórra skammta af metótrexati, sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Leflúnómíð

Metótrexat í samsetningu með leflúnómíði getur aukið hættu á blóðfrumnafæð.

Lyf sem eru mikið plasmapróteinbundin

Metótrexat er að hluta til bundið albúminu í sermi og eitúráhrif þess gætu aukist vegna hliðrunar á þessu jafnvægi af völdum annarra lyfja sem bindast próteinum í miklum mæli, svo sem salísýlata, fenýlbútazóns, fenýtóíns, sulfónamíða, tiltekinna sýklalyfja svo sem penicillína, tetrasyklíns, pristinamycíns, próbenecíðs og klóramfenikóls.

Svæfing með nituroxíði

Notkun nituroxíðs eykur áhrif metótrexats á umbrot fólats, sem leiðir til aukinna eiturvekana svo sem alvarlegrar, ófyrirsjáanlegrar beinmergsbælingar og munnbólgu. Þó hægt sé að draga úr þessum áhrifum með því að gefa kalsíum fólínat, skal forðast samhliðanotkun nituroxíðs og metótrexats.

Sýklalyf

Penicillín og sulfónamíð

Penicillín og sulfónamíð geta minnkað pípluseytingu metótrexats og aukið eitúráhrif á blóð og meltingarfæri.

Cíprófloxasín

Cíprófloxasín dregur úr pípluflutningi metótrexats og á að fylgjast náið með sjúklingum sem fá þessi lyf samtímis.

Sýklalyf til inntöku

Sýklalyf til inntöku, s.s. tetracyklín, klóramfenikól og breiðvirk sýklalyf sem ekki frásogast geta minnkað frásog metótrexats í þörmum eða haft áhrif á þarmalifrarhringrás með því að bæla bakteríuflöru í þörmum og þar með umbrot metótrexats af völdum baktería.

Í örfáum tilfellum hefur verið skýrt frá því að meðferð með trímétóprími/súlfametoxazóli eftir meðferð með metótrexati geti aukið beinmergsbælingu, trúlega vegna minnkaðrar pípluseytingar og/eða aukinna áhrifa gegn verkun fólínsýru.

Lyf gegn frumdýrum

Vegna samlegðaráhrifa gegn verkun fólínsýru getur samtímisnotkun *pýrimetamíns*, sem er lyf gegn frumdýrum, aukið eitúráhrif metótrexats.

Próbenecíð

Próbenecíð getur hindrað pípluseytingu metótrexats og aukið eitúráhrif. Fylgjast á vel með sjúklingum sem fá metótrexat samtímis þessu lyfi.

PUVA-meðferð (psoralen ásamt útfjólubláu ljósi)

Tilkynnt hefur verið um húðkrabbamein hjá nokkrum sjúklingum með psoriasis eða sveppalíki (mycosis fungoides, T-eitilfrumuæxli í húð) sem hafa samtímis fengið meðferð með metótrexati og PUVA-meðferð (metoxsalen og útfjólublátt ljós).

Teófyllín

Metótrexat getur hindrað umbrot eða dregið úr úthreinsun teófyllíns. Við notkun lyfsins samtímis metótrexati ætti að fylgjast með þéttni teófyllíns í plasma og hugsanlega minnka skammtinn.

Þvagræsilyf

Skýrt hefur verið frá beinmergsbælingu og minnkaðri þéttni fólínsýru við samtímis gjöf triamterens og metótrexats.

Retínóíðar

Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum sem fá samtímis metótrexat og etretínat eða aðra retínóíða vegna hugsanlega aukinnar hættu á eitúráhrifum á lifur.

Krabbameinslyf

Aukin eituráhrif í nýrum geta komið í ljós þegar stórir skammtar af metótrexati eru gefnir með vissum krabbameinslyfjum sem geta valdið eituráhrifum á nýru (t.d. cisplatín). Cisplatín og metótrexat hindra útskilnað hvors annars í nýrum.

Geislameðferð

Metótrexat gefið samtímis geislameðferð getur aukið hættu á mjúkvefjadrepi og beindrepi (sjá kafla 4.4).

Cýtarabín

Metótrexat gefið ásamt cýtarabíni getur aukið hættuna á alvarlegum taugatengdum aukaverkunum, svo sem höfuðverk, lömun, dái og tilfellum sem líkjast heilablóðfalli.

L- asparagínasi

Tilkynnt hefur verið að gjöf L-asparagínasa verki gegn áhrifum metótrexats.

Merkaptópúrín

Metótrexat eykur þéttni merkaptópúríns í plasma. Þegar metótrexat og merkaptópúrín eru gefin samtímis getur því þurft að breyta skömmtum.

Lyf með eituráhrif á lifur

Hætta á auknum eituráhrifum á lifur við gjöf metótrexats samhliða öðrum lyfjum sem valda eituráhrifum á lifur hefur ekki verið rannsökuð. Þó hefur verið tilkynnt um eituráhrif á lifur í slíkum tilfellum. Því ætti að fylgjast vel með sjúklingum sem fá metótrexat samhliða t.d. leflúnómíði, azatíopríni, súlfasalazíni eða retínóíðum með tilliti til aukinna eituráhrifa á lifur.

Lyf með eituráhrif á blóð

Samtímis gjöf metamízóls og metótrexats getur aukið eiturverkanir metótrexats á blóð, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Þess vegna á að forðast samhliðagjöf.

Vítamín

Vítamín sem innihalda fólínsýru eða afleiður af henni geta minnkað svörun við metótrexati eftir altæka (systemic) gjöf. Hins vegar getur fólínsýruskortur aukið eituráhrif metótrexats. Stórir skammtar af kalsíumfólínati geta dregið úr verkun metótrexats sem gefið er í mænugöng.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur mega ekki verða þungaðar meðan á metótrexat meðferð stendur og verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með metótrexati stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði þar á eftir (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð hefst verður að upplýsa konur á barneignaraldri um hættuna á vanskapnaði sem tengist metótrexati og útiloka þungun algjörlega með því að gera viðeigandi ráðstafanir, t.d. þungunarpróf. Meðan á meðferð stendur skal endurtaka þungunarpróf eins og nauðsyn krefur (t.d. eftir öll tímabil án getnaðarvarna). Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri verða að fá ráðgjöf um forvarnir gegn þungun og áætlun um fyrirhugaða þungun.

Getnaðarvarnir hjá körlum

Ekki er vitað hvort metótrexat sé til staðar í sæði. Sýnt hefur verið fram á í dýrarannsóknnum að metótrexat hafi eiturverkanir á erfðaeefni þannig að ekki er hægt að útiloka alveg eiturverkanir á erfðaeefni í sæðisfrumum. Takmarkaðar klínískar vísbendingar benda hvorki til aukinnar hættu á vansköpunum né fósturláti eftir útsetningu föður fyrir metótrexati í litlum skömmtum (minna en 30 mg/viku). Fyrir stærri skammta eru ekki til nægileg gögn til að áætla hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður.

Ráðlagt er sem varúðarráðstöfun að kynferðislega virkir karlkyns sjúklingar eða makar (konur) þeirra noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferð karlkyns sjúklings stendur og að minnsta kosti í 3 mánuði

eftir að töku metótrexats lýkur. Karlar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að notkun metótrexats er hætt.

Meðganga

Metótrexat má ekki nota á meðgöngu við ábendingum sem ekki eru tengdar krabbameini (sjá skafli 4.3).

Eigi þungun sér stað meðan á meðferð með metótrexati stendur og í allt að 6 mánuði þar á eftir skal veita læknisráðgjöf um hættuna á skaðlegum áhrifum á barn sem tengist meðferðinni og framkvæma ómskoðun til að staðfesta eðlilegan þroska fósturs.

Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að metótrexat hafi eiturvekanir á æxlun, sérstaklega á fyrstu þrem mánuðum meðgöngu (sjá kafla 5.3). Metótrexat hefur reynst vera vansköpunarvaldur hjá mönnum; tilkynnt hefur verið um fósturdauða, fósturlát og/eða meðfædda galla (t.d. á höfuðkúpu og í andliti, hjarta og æðum, miðtaugakerfi og tengt útlimum).

Metótrexat er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum með aukna hættu á sjálfsprottnum fósturlátum, skerðingu á vexti innan legs og meðfæddum vansköpunum þegar um er að ræða útsetningu á meðgöngu.

- Tilkynnt hefur verið um sjálfsprottin fósturlát hjá 42,5% þungaðra kvenna sem útsettar hafa verið fyrir litlum skömmtum (minna en 30 mg/viku) í metótrexat meðferð, samanborið við 22,5% hjá sjúklingum sem eru með sambærilega sjúkdóma en fengu önnur lyf en metótrexat.
- Meiri háttar fæðingargallar komu fram hjá 6,6% lifandi fæddra barna hjá konum sem voru útsettar fyrir litlum skömmtum (minna en 30 mg/viku) í meðferð með metótrexati á meðgöngu, samanborið við u.þ.b. 4% lifandi fæddra barna hjá sjúklingum með sambærilega sjúkdóma en fengu meðferð með öðrum lyfjum en metótrexati.

Ófullnægjandi gögn liggja fyrir um útsetningu fyrir metótrexati á meðgöngu sem er meiri en 30 mg/viku, en búist er við að tíðni af sjálfsprottinu fósturláti og meðfæddum vanskapnaði sé hærri.

Þegar metótrexat gjöf var hætt fyrir getnað hefur verið tilkynnt um eðlilegar þunganir.

Brjóstagjöf:

Metótrexat skilst út í brjóstamjólk. Hugsanlegt er að börn sem höfð eru á brjósti geti orðið fyrir skaða. Ekki má nota metótrexat meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Metótrexat hefur áhrif á myndun sæðisfruma og eggfruma og kann að draga úr frjósemi. Hjá mönnum hefur verið tilkynnt um að metótrexat valdi sæðisfrumnaeklu, tíðatruflunum og tíðateppu. Þessum áhrifum virðist vera hægt að snúa við í flestum tilvikum eftir að meðferð er hætt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sumar aukaverkananna sem taldar eru upp í kafla 4.8 (t.d. sundl og þreyta) geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Tíðni og alvarleiki bráðra aukaverkana eru yfirleitt háð skömmtum og tíðni lyfjagjafar.

Þær aukaverkanir sem algengast er að tilkynnt sé um eru munnbólga með sárum, hvítkornafæð, ógleði og magakvillar. Aðrar aukaverkanir sem algengt er að tilkynnt sé um eru lasleikatilfinning, óútskýrð þreyta, kuldaþrollur og hiti, sundl og minnkuð mótstaða gegn sýkingum.

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkju-dýra	Sýkingar	Tækifæris-sýkingar, að meðtöldum banvænum sýkingum	Blóðsýking, ristill (<i>Herpes zoster</i>)		Sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, <i>Pneumocystis carinii</i> -lungnabólga, sjúkdómur í staffrumum hjartans (nocardiosis), váfumygla (histoplasmosis), sætumygla (cryptococcosis), lifrabólga vegna áblástursveiru (herpes simplex hepatitis), dreifður áblástur (disseminated herpes simplex)) banvæn blóðsýking, cýtómegalóveirus ýking, þ.m.t. lungnabólga af völdum cýtómegalóveiru, endurvirkjun lifrabólgu B sýkingar, versnun lifrabólgu C sýkingar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Eitlaæxli, þar með talin afturkræf eitlaæxli			
Blóð og eitlar	Hvítkorna-fæð	Beinmergs-bæling, blóðleysi, blóðflagna-fæð, blóðnasir		Vanmyndunar-blóðleysi, illkynja eitilfrumufjöl-gun	Risarauðmæðra-blóðleysi (megaloblastic anemia), eitlastækkun (einnig afturkræf), blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð (neutropenia), kyrningahrap (agranulocytosis), fjölgun eósínfíkla (eosinophilia)

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Ónæmis-kerfi		Óþols-viðbrögð		Gamma-glóbúlín-lækkun	
Efnaskipti og næring			Sykursýki		
Geðræn vandamál			Þunglyndi og rugl, geðsveiflur, skammvinnar truflanir á vitrænni starfsemi		
Tauga-kerfi	Höfuðverkur, náladofi	Helftarlömun	Svefnhöfði, lömunar-snertur, máltruflanir, þar með talið tormæli og málstol, heilahvítu-kvilli	Náladofi/snerti skynsminnkun, óvenjuleg tilfinning í höfuðkúpu	Aukinn þrýstingur í miðtaugakerfi, eiturráhrif á taugar, skúmbólga (arachnoiditis), þverlömun (paraplegia), hugstol (stupor), hreyfiglöp (ataxia), vitglöp (dementia), sundl
Augu			Þokusýn, alvarlegar sjóntruflanir af óþekktum orsökum	Tárubólga, tímabundin blinda/sjónskerðing	
Hjarta			Lágþrýstingur	Gollurhúss-útflæði, gollurhúss-bólga	
Æðar			Segarekstilfelli (þar með talið segabláæðabólga, segamyndun í slagæðum, segamyndun í heilaæð, segamyndun í djúpbláæðum, lungnablóðrek, segamyndun í sjónubláæð (retinal vein thrombosis))	Æðabólga	

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti		Lungna-bólga, millivefs-lungnabólga (þ.m.t. dauðsföll), fleiðruútferð	Kokbólga, bandvefs-myndun í öndunar-færum,	Langvinn lungnateppa	Lungnablöðru-bólga (alveolitis), langvinnur millivefslungna-sjúkdómur, mæði, brjóstverkur, súrefnisskortur í vefjum, hósti, lungnablöðru-blæðing
Meltingar-færi	Ógleði, lystarleysi, niðurgangur, munnbólga, uppköst	Brisbólga	Tannholds-bólga, sortusaur (blóð í hægðum), garnabólga, sáramyndun og blæðingar í maga og þörmum	Blóðuppköst	Rof á þörmum, lífhimnubólga sem ekki er smitandi, tungubólga
Lifur og gall	Marktæk hækkun á gildum lifrar-ensíma		Bráð lifrabólga, langvinn bandvefsmyndun og skorpulifur, eiturvefkanir á lifur	Lækkað albúmín í sermi	Lifrabilun (sjá kafla 4.4)
Húð og undirhúð	Hárlos, útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (Lyells heilkenni, toxic epidermal necrolysis), kláði, ljósnæmis-viðbrögð	Þrymlabólur, flekkblæðing, hnúðamyndun í húð, sársaukafull fleiður í psoriasis-blettum, skammvinn roðaútbrot (erythematous rash) regnboga-roðasótt, breytingar í litarefni, sáramyndun í húð, ofsakláði	Sýking í hársekkjum, háræðaslit	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og útbreiddum einkennum (DRESS), húðbólga, depilblæðingar (petechiae), húðflögnun/flagnigshúðbólga
Stoðkerfi og bandvefur			Liðverkir/vöðvaverkir, álagsbrot, beinþynning		Beindrep í kjálka (í kjölfar illkynja eitilfrumufjölgunar)
Nýru og þvagfæri		Alvarlegur nýrnakvilli, nýrnabilun	Þvaglátstregða	Blóðnitur-aukning,	Prótein í þvagi

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
				blöðrubólga, blóðmiga	
		Vansköpun á fósttri	Fósturlát		Fósturdauði
Æxlunar-færi og brjóst			Blæðinga-truflanir, getuleysi, minni kynlöngun	Ófullkomin eggmyndun og sæðisfrumu-myndun, skammvinn sæðisfrumna-ekla, ófrjósemi	
Almennar auka-verkanir og auka-verkanir á íkomustað	Sundl, lasleika-tilfinning, þreyta, hiti			Skyndilegur dauði	Bjúgur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifrabílan

Áhættuþættir fyrir lifrabílan eru offita, áfengissýki, sykursýki og skert nýrnastarfsemi.

Lungnasjúkdómur

Lungnasjúkdómur af völdum metótrexats er hugsanlega hættuleg aukaverkun sem getur komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Tilkynnt hefur verið um þessa aukaverkun við skammta allt niður í 7,5 mg á viku eða minni og hún gengur ekki alltaf til baka. Einkenni frá lungum geta valdið því að hætta þurfi meðferðinni og gera ítarlega rannsókn á lungum.

Dauðsföll hafa orðið (sjá kafla 4.4). Aukaverkanir á öndunarfæri sem koma fram við meðhöndlun íktsýki með metótrexati geta einnig verið bein afleiðing sjúkdómsins.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um *blóðsýkingu*, einkum hjá sjúklingum með virkar alvarlegar sýkingar eða ónæmisbældum sjúklingum. Hjá nokkrum sjúklingum hefur verið tilkynnt um aukaverkanir sem líkjast eítílfrumuæxlum, sem hurfu þegar notkun metótrexats var hætt.

Eitlaæxli/Illkynja eítílfrumufjölgun

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum eitlaæxla og annarri illkynja eítílfrumufjölgun sem síðan dró úr í nokkrum tilvikum þegar meðferð með metótrexati var hætt.

Beindrep

Marktækt aukin hætta á beindrepi hefur sést hjá sjúklingum með krabbamein í munnholi sem gangast undir geislameðferð og fá samtímis meðferð með metótrexati.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins hefur ofskömmun metótrexats venjulega átt sér stað eftir inntöku og gjöf í mænugöng, þótt einnig hafi verið tilkynnt um ofskömmun eftir gjöf í bláæð og vöðva.

Tilkynnt hefur verið um tilvik um ofskömmun, stundum banvæna, vegna rangrar daglegrar notkunar methótrexats til inntöku í stað vikulegrar.

Einkenni

Í þessum tilvikum hafa einkennin sem alengst var að væri tilkynnt um, tengst viðbrögðum tengdum blóði og meltingarvegi, svo sem hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, fækkun blóðfrumna, beinmergsbælingu, slímhimnubólgu, munnbólgu, munnsár, ógleði, uppköst, sár í meltingarvegi og blæðingar í meltingarvegi. Í sumum tilfellum var ekki tilkynnt um nein einkenni. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum ofskömmunar. Í þeim tilvikum var einnig tilkynnt um blóðsýkingu eða lost af völdum hennar, nýrnabilun og vanmyndunarbólðleysi.

Ráðlögð meðferð:

Móteitur: Kalsíumfólínat.

Gefa á kalsíumfólínat til að draga úr eituráhrifum og vinna gegn áhrifum af ofskömmun metótrexats fyrir slysi. Hefja skal gjöf kalsíumfólínats eins fljótt og unnt er. Því lengri tími sem líður á milli gjafar metótrexats og upphafs gjafar kalsíumfólínats, því minni verður virkni kalsíumfólínats gegn eituráhrifunum. Mikilvægt er að hafa eftirlit með þéttni metótrexats í sermi til þess að hægt sé að ákvarða æskilega skammtastærð af kalsíumfólínati og lengd meðferðar.

Sé um verulega ofskömmun að ræða getur reynst nauðsynlegt að gefa vökva og gera þvagið basískt til þess að koma í veg fyrir útfellingu metótrexats og/eða umbrotsefna þess í nýrnápíplum.

Tilkynnt hefur verið um virka úthreinsun metótrexats með endurtekinni blóðskilun, þar sem háflæðisíum er beitt. Kviðskilun hefur ekki reynst auka brotthvarf metótrexats.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumudrepandi efni. Fólínsýruhliðstæður. ATC flokkur: L04AX03.

Verkunarháttur

Metótrexat (4-aminó-10-metýlfólínsýra) líkist fólínsýru og hindrar umbrot hennar. Lyfið berst inn í frumur með virku flutningskerfi fyrir afoxuð fólínsýrusölt og vegna tiltölulega óafturkræfrar bindingar. Metótrexat hamlar umbroti fólínsýru yfir í tetrahýdrófólínsýru á þann hátt að efnasambandið hefur meiri sækni í ensímið díhýdrófólatredúktasa en náttúrulega hvarfefnið fólínsýra. Afleiðingin er hindrun DNA-myndunar og frumuvaxtar. Metótrexat verkar sértækt í S-fasa frumuhringsins. Sæknin díhýdrófólatredúktasa í metótrexat er miklu meiri en sækni ensímsins í fólín og díhýdrófólínsýru og því er ekki einu sinni hægt að snúa áhrifum metótrexats við með því að gefa mikið magn fólínsýru samtímis. Niðurstöður úr rannsókn benda til þess að lyfið auki þéttni deoxýadenósínþrífosfats innan frumu, sem getur hindrað afoxun ríbónúkleótíða og virkni pólýnúkleótíðlígasa, ensíms sem tengist nýmyndun og viðgerð DNA.

Lyfhrif

Vefir með öra frumuskiptingu, s.s. illkynja frumur, beinmergur, fósturfrumur, húðþekja, munn- og þarmaslímhúð eru venjulega næmastir fyrir metótrexati. Vegna aukinnar frumufjölgunar getur metótrexat dregið úr vexti illkynja vefja án þess að valda óafturkræfum skaða á heilbrigðum vef.

Verkunarháttur metótrexats í meðferð við iktsýki er ekki þekktur í smátriðum. Metótrexat er notað sem einlyfjameðferð eða ásamt öðrum inngrípum. Metótrexat er flokkað sem sjúkdómstemplandi gigtarlyf (DMARD) í meðferð við iktsýki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Hámarks þéttni í plasma eftir inntöku er nokkru minni en eftir gjöf í vöðva og næst eftir 1-5 klukkustundir. Umtalsverður breytileiki er til staðar hvað þetta varðar bæði milli einstaklinga og hjá sama einstaklingi, sérstaklega eftir endurtekna skammta. Frásog eftir inntöku mettast við skammta stærri en 30 mg/m².

Dreifing

Um það bil helmingur þess metótrexats sem frásogast binst plasmapróteinum en bindingin getur gengið til baka og metótrexat dreifist auðveldlega út í vefi, og er mesta þéttin í lifur, nýrum, gallblöðru, milta og húð. Metótrexat nær aðeins að litlu leyti að berast í meðferðarlegri þéttni yfir blóð-heilaþröskuld eftir inntöku eða gjöf sem stungulyf (parenterally) og ekki þannig að það skipti máli. Þéttni í plasma breytist með tíma eftir þriggja fasa ferli með $t_{1/2} = 0,75$ klukkustundir, 2-3 klukkustundir og 10 klukkustundir.

Sýnt hefur verið fram á lítið magn af lyfinu í munnvatni og brjóstamjólk. Lyfið berst yfir fylgju.

Lyfið berst hægt í líkamsholrúm (third space compartments), eins og sést í vökvasýnum úr fleiðruútferð, skínuholsvökva og miklum vefjabjúg.

Hjá hundum var þéttni í liðvökva eftir inntöku meiri í bólgnum liðum en í liðum sem ekki voru bólgnir. Þó salisýlöt hafi ekki haft áhrif á þessa dreifingu dró samtímis meðferð með prednisoni úr dreifingu til bólginna liða, þannig að hún varð svipuð og til eðlilegra liða.

Umbrot

Metótrexat virðist ekki vera umbrotið í verulegum mæli ef það er gefið í litlum skömmtum. Eftir meðferð með stórum skömmtum er metótrexat brotið niður í lifur og innan frumu í fjölglútamýleruð umbrotsefni, sem hýdrólasar geta breytt aftur í metótrexat.

Þessi fjölglútamýleruðu efni verka sem hemlar fyrir díhýdrófólatredúktasa og týmidýlatsyntetasa. Lítið magn af fjölglútamýleruðu metótrexati getur verið lengi eftir í vefjum. Það er breytilegt eftir frumum, vefjum og æxlum hversu lengi þau geta verið eftir í vefjum og hversu mikið lyfjafræðileg verkun þeirra lengist fyrir vikið. Við algenga skammta af metótrexati getur lítill hluti lyfsins verið umbrotinn í 7-hýdroxýmetótrexat. Við stóra skammta sem notaðir eru við beinsarkmeini (osteogenic sarcoma) getur uppsöfnun þessa umbrotsefnis skipt máli. 7-hýdroxýmetótrexat er 3 til 5 sinnum minna vatnsleysanlegt en metótrexat. Metótrexat er að hluta til umbrotið af bakteríuflóru í þörmum eftir inntöku.

Helmingunartími – Endanlegur helmingunartími metótrexats er u.p.b. 3-10 klukkustundir hjá sjúklingum sem fá meðferð við psoriasis, iktsýki eða æxlissjúkdómum með litlum skömmtum (minni en 30 mg/m²). Hjá sjúklingum sem fá meðferð með stórum skömmtum af metótrexati er endanlegur helmingunartími 8-15 klukkustundir.

Brotthvarf

Brotthvarf lyfsins verður að mestu með útskilnaði í nýrum og er hann háður skammtastærð og íkomuleið.

Mikill einstaklingsbreytileiki getur verið í heildarúthreinsun, sem getur orðið allt að 10,08 l/klukkustund. Sýnt hefur verið fram á að seinkun á úthreinsun lyfja er ein mikilvægasta ástæða eitúráhrifa lyfja. Því hefur verið haldið fram að eitúráhrif metótrexats á eðlilega vefi séu meira háð lengd útsetningar en þeirri hámarksþéttni sem næst. Ef brotthvarfi lyfs seinkar hjá sjúklingi vegna skertrar nýrnastarfsemi, útlæðis í líkamsholrúm eða af öðrum ástæðum, getur þéttni metótrexats í sermi haldist há í langan tíma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eituráhrifum hjá dýrum sýndu að helstu marklíffæri voru eitlakerfið, meltingarfæri, lungu, lifur, nýru, eistu og húð.

Metótrexat hafði eituráhrif á æxlunarfæri hjá karldýrum og eituráhrif og vanskapandi áhrif á fóstur hjá mús, rottum og kaninum.

Metótrexat hafði eituráhrif á erfðaeftni í mörgum *in vivo*- og *in vitro*-rannsóknum.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi niðurstöður úr nokkrum dýrarannsóknum á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum metótrexats. Þó sýnt hafi verið fram á að metótrexat valdi litningaskemmdum í öðrum frumum en kynfrumum hjá dýrum og beinmergsfrumum hjá mönnum er óvíst hvort það hefur klínísku þýðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja, forhleypt
Magnesíumsterat
Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning úr pólývínýlklóríð (PVC) með álþynnu á bakhlið.
Pakkningastærð: 100 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ráðlagt er að meðhöndla metótrexat töflur samkvæmt gildandi leiðbeiningum og/eða leiðbeiningum um meðhöndlun frumudrepandi efna.

Metótrexat getur verið skaðlegt ef því er andað inn eða ef það kemst í snertingu við húð. Allir sem handleika Methotrexate Pfizer þurfa að þvo sér um hendur fyrir og eftir að skammtur er gefinn. Til að draga úr hættu á útsetningu þurfa umönnunaraðilar að nota einnota hanska við meðhöndlun lyfsins. Þungaðar konur eiga ekki að handleika metótrexat töflur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8

2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 890155 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1990.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. júní 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. maí 2025.