

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Methotrexate Orion Pharma 2,5 mg töflur
Methotrexate Orion Pharma 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Methotrexat 2,5 mg töflur:

Hver tafla inniheldur methotrexattínatrium sem jafngildir 2,5 mg methotrexats (vatnsfrítt).
Hjálparefni með þekkta verkun: 77,8 mg laktósi (sem laktósaeinhýdrat).

Methotrexat 10 mg töflur:

Hver tafla inniheldur methotrexattínatrium sem jafngildir 10 mg methotrexats (vatnsfrítt).
Hjálparefni með þekkta verkun: 311,2 mg laktósi (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Methotrexat 2,5 mg töflur:

Gul, kringlótt, óhúðuð, flöt tafla, með deiliskoru og ORN 57 ígreypu á aðra hliðina, 6 mm að þvermáli. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

Methotrexat 10 mg töflur:

Gul, hylkislega, óhúðuð, kúpt tafla, með ORN 59 ígreypu á aðra hliðina og deiliskoru á hinni hliðinni, 14 mm að lengd og 6 mm að breidd.
Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- *Gigtarlyf*: Virk liðagigt hjá fullorðnum sjúklingum
- *Sórastillandi*: Alvarlegur, þrálátur sóri sem gerir einstakling óvinnufæran og svarar annarri meðferð, svo sem ljósmeðferð, PUVA og retinoidum ekki fullnægjandi, og alvarleg sóraliðagigt hjá fullorðnum sjúklingum
- *Frumuhemjandi (cytostatic)*: Viðhaldsmeðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði (ALL) hjá fullorðnum, unglungum og börnum 3 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Methotrexat skal aðeins ávísað af læknum sem eru sérfræðingar í notkun methotrexats og skilja fyllilega áhættuna tengda meðferð með methotrexati.

Mikilvæg varnaðarorð varðandi skömmtun Methotrexate Orion Pharma (methotrexats):

Við meðferð á gigtarsjúkdómum, sóra og alvarlegri sóraliðagigt, **má aðeins nota** Methotrexate Orion Pharma (methotrexat) **einu sinni í viku**. Röng skömmtun við notkun Methotrexate Orion Pharma (methotrexats) getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. dauða. Lesið þennan kafla samantektar á eiginleikum lyfs mjög vandlega.

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

Sjúklingum skal gerð grein fyrir því að þegar methotrexat er notað til meðferðar við gigtarsjúkdómum, sóra eða alvarlegri sóraliðagigt skal aðeins nota það **einu sinni í viku**.

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

Brotthvarf methotrexats er skert hjá sjúklingum með uppsafnaðan vökva í líkamsholrúmunum (third distribution space) (skínuholsvökvi, fleiðruútferð). Fylgjast þarf sérstaklega vel með þessum sjúklingum með tilliti til eiturverkana og nauðsynlegrar skammtaminnkunar eða, í sumum tilfellum, hætta notkun methotrexats (sjá kafla 5.2 og 4.4).

Liðagigt

Venjulegur skammtur er 7,5 – 15 mg einu sinni í viku. Aðlaga má skammtinn smám saman til að ná sem bestri svörum en ekki má gefa meira en 25 mg á viku. Skammtar stærri en 20 mg á viku geta tengst verulegri aukningu eiturverkana, einkum beinmergsbælingu. Eftir það skal minnka skammtinn í lágsta mögulega virka skammt sem í flestum tilfellum næst innan 6 vikna.

Sóri

Áður en meðferð hefst er ráðlegt að gefa sjúklingi prufuskammt sem er 2,5-5,0 mg til að útiloka óvænt eituráhrif. Ef viðeigandi rannsóknaniðurstöður eru eðlilegar viku síðar má hefja meðferð. Venjulegur skammtur er 7,5-15 mg einu sinni í viku. Heildarvikuskammtinn má auka upp í 25 mg ef þörf er á. Skammtar stærri en 20 mg á viku geta tengst verulegri aukningu eiturverkana, einkum beinmergsbælingu. Eftir það skal minnka skammtinn í lágsta mögulega virka skammt út frá svari við meðferðinni, sem í flestum tilfellum næst eftir 4 til 8 vikur.

Sjúklingurinn skal vera fyllilega upplýstur um hætturarnar sem felast í meðferðinni og lækurinn skal fylgjast sérstaklega með hvort eiturverkanir á lifur komi fram með því að framkvæma lifrarpróf áður en meðferð með methotrexati hefst og endurtaka þau meðan á meðferð stendur eins og tilgreint er í kafla 4.4 undir „Ráðlagðar rannsóknir og öryggisráðstafanir“. Markmið meðferðar á að vera að minnka skammtinn eins mikið og hægt er og hafa hvíldartímabil eins langt og hægt er. Notkun methotrexats getur orðið til þess að aftur sé hægt að nota hefðbundna útvortis meðferð, og skal mælt með því.

Frumuhemjandi

Skömmtun við bráðu eitilfrumuhvítblæði

Methotrexat í litlum skömmtum er notað til viðhaldsmeðferðar við bráðu eitilfrumuhvítblæði hjá börnum 3 ára og eldri, unglíngum og fullorðnum þegar um er að ræða flóknar meðferðaráætlanir samhliða öðrum frumuhemjandi lyfjum. Meðferð skal vera í samræmi við gildandi meðferðarleiðbeiningar.

Almennt eru stakir viðurkenndir skammtar á bilinu 20-40 mg/m² líkamsyfirborðs og eru yfirleitt gefnir einu sinni í viku.

Ef methotrexat er gefið samhliða öðrum krabbameinslyfjameðferðum skal taka mið af hugsanlegri skörum eiturverkana vegna annarra lyfja við skömmtun.

Stærri skammta skal gefa í æð.

Börn

Gæta skal varúðar við notkun methotrexats handa börnum. Meðferð skal vera í samræmi við gildandi meðferðarleiðbeiningar fyrir börn. Skammtar eru venjulega byggðir á líkamsyfirborði sjúklings og viðhaldsmeðferð er langtímameðferð.

Ekki er mælt með notkun hjá börnum yngri en 3 ára þar sem ekki eru til fullnægjandi gögn um öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum. (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Notkun hjá öldruðum

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun methotrexats hjá öldruðum, íhuga skal að minnka skammta vegna minni starfsemi lifrar og nýrna sem og minni fólatbirgða sem kemur fram með hækkandi aldri.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Nota skal methotrexat með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Aðlaga skal skammta samkvæmt eftirfarandi:

Leiðbeiningar um skammta

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Skammtur
≥ 60	100%
30–59	50%
< 30	Ekki má nota methotrexat

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Nota skal methotrexat með mikilli varúð, ef það á annað borð er notað, hjá sjúklingum sem eru með eða hafa verið með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, sérstaklega ef það er vegna áfengisneyslu. Ekki má nota methotrexat hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, sjá kafla 4.3 og 4.4.

Notkun hjá sjúklingum með uppsafnaðan vökva í líkamsholrúmum (third distribution space) (fleiðruútlæði, skínuholsvökvi)

Vegna þess að helmingunartími methotrexats getur lengst fjórfalt miðað við venjulegan helmingunartíma hjá sjúklingum sem hafa uppsafnaðan vökva í líkamsholrúmum kann að vera þörf á að minnka skammta og í sumum tilfellum hætta meðferð með methotrexati (sjá kafla 5.2 og 4.4).

Sérstök athugasemd

Þörf getur verið á að minnka skammt ef skipt er úr því að taka lyfið inn yfir í að gefa það með inndælingu vegna breytilegs aðgengis methotrexats eftir inntöku.

Íhuga skal uppbót með fólínsýru eða fólíníksýru í samræmi við nýjustu meðferðarleiðbeiningar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir methotrexati eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi
- Áfengissýki
- Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi
- Blóðmeín sem voru til staðar, svo sem vanþroski beinmergs, hvítkornafæð, blóðflagnafæð eða verulegt blóðleysi
- Alvarlegar bráðar eða langvinnar sýkingar og heilkenni ónæmisbrests
- Munnbólga, sár í munnholi og þekktur virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi
- Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6)
- Ekki má bólusetja með lifandi bóluefnum samhliða meðferð með methotrexati.

Auk þess, hvað varðar aðrar ábendingar en krabbamein

- Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skömmun í meðferð við liðagigt, sóra og alvarlegri sóraliðagigt:

Sjúklingar skulu upplýstir á skýran hátt um að meðferð við liðagigt, sóra og alvarlegri sóraliðagigt sé einu sinni í viku.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal skrá inntökudaginn á lyfseðilinn.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal tryggja að sjúklingar skilji að aðeins skal taka methotrexat töflur einu sinni í viku.

Upplýsa skal sjúklinga um mikilvægi þess að fylgja fyrirmælunum um töku lyfsins einu sinni í viku.

Varnaðarorð

Einungis læknar sem hafa reynslu af notkun lyfjameðferðar með andmetabólítum mega ávísa methotrexati.

Ekki er mælt með samhliðanotkun sjúkdómstemplandi gigtarlyfja (disease-modifying antirheumatic drug) (t.d. leflunomid) sem hafa eituráhrif á lifur eða blóð.

Vegna möguleika á lífshættulegum eða alvarlegum eituráhrifum skal læknirinn upplýsa sjúkling um áhættuna sem getur fylgt meðferðinni og sjúklingur skal vera undir stöðugu lækniseftirliti. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur svo greina megi og meta teikn um hugsanlegar eiturverkanir eða aukaverkanir án tafar.

Hafa skal afar strangt eftirlit með sjúklingi í kjölfar geislameðferðar (einkum á grindarhol), starfsskerðingar í blóðmyndandi líffæri (t.d. í kjölfar geisla- eða krabbameinslyfjameðferðar), skerts almenns heilsufars og auk þess við háan aldur og hjá mjög ungum börnum.

Vegna möguleika á alvarlegum eða jafnvel banvænum eiturverkunum á læknirinn sem sér um meðferðina að upplýsa sjúklinga vandlega um hugsanlega áhættu (þ.m.t. snemmkomin teikn og einkenni eiturverkana) og ráðlagðar öryggisráðstafanir. Upplýsa á sjúklinga um að þeir verði að láta lækninn tafarlaust vita ef einkenni ofskömmtnar koma fram og að fylgjast þurfi með einkennum ofskömmtnar (þ.m.t. regluleg rannsóknarpróf).

Stærri skammtar en 20 mg/viku geta aukið eiturverkanir verulega, einkum beinmergsbælingu.

Vegna seinkaðs útskilnaðar methotrexats hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á að gæta sérstakrar varúðar við meðferð þeirra og nota aðeins litla skammta af methotrexati (sjá kafla 4.2).

Gæta skal ítrustu varúðar við gjöf methotrexats, ef það er yfir höfuð gefið, hjá sjúklingum með verulegan lifrarsjúkdóm, einkum ef hann tengist notkun áfengis (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Frjósemi og æxlun

Frjósemi

Tilkynnt hefur verið hjá mönnum um að methotrexat valdi skertri frjósemi, sæðisfrumnaeklu, tíðatruflunum og tíðateppu meðan á meðferð stendur og í skamman tíma eftir að meðferð er hætt, sem hefur áhrif á myndun sæðisfrumna og eggmyndun á því tímabili sem lyfið er notað - áhrif sem virðist ganga til baka þegar meðferð hætt.

Vansköpun – hætta varðandi æxlun

Methotrexat hefur eiturverkanir á fósturvísu, veldur fósturláti og vansköpun fóstura hjá mönnum. Því skal ræða hugsanleg áhrif á æxlun, fósturlát og meðfædda fæðingargalla við kvenkynssjúklinga á barneignaraldri (sjá kafla 4.6). Við aðrar ábendingar en krabbamein verður að staðfesta að konan sé ekki þunguð áður en methotrexat er notað. Ef kona sem hefur náð kynþroska fær meðferð verður hún að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Ráðleggingar um getnaðarvarnir hjá körlum, sjá kafla 4.6.

Ráðlagðar rannsóknir og öryggisráðstafanir

Áður en meðferð er hafin eða hafin á ný eftir batatímabil

Blóðkornatalning ásamt deilitalningu hvítkorna og blóðflögum, lifrarensím, gallrauði, albúmín í sermi, röntgenmyndataka af lungum og próf á starfsemi nýrna. Ef klínísk ábending liggur fyrir skal útiloka berkla og lifrabólgu B og C.

Meðan á meðferð stendur

Frankvæma þarf eftirfarandi próf vikulega fyrstu tvær vikurnar og síðan á tveggja vikna fresti í mánuð; eftir það a.m.k. einu sinni í mánuði næstu sex mánuði og síðan a.m.k. á þriggja mánaða fresti, byggt á hvítkornafjölda og ástandi sjúklingsins.

Íhuga skal tíðara eftirlit þegar skammtur er aukinn. Einkum skal fylgjast með öldruðum sjúklingum með stuttu millibili hvað varðar snemmkomin teikn um eiturvekanir (sjá kafla 4.2).

- Skoða skal munn og háls með tilliti til breytinga á slímhúð.
- Blóðkornatalning ásamt deilitalningu hvítkorna og blóðflögum. Bæld blóðmyndun af völdum methotrexats kann að koma snögglega fram og við skammta sem virðast öruggir. Alvarleg fækkun hvítkorna eða blóðflagna gefur til kynna að tafarlaust skuli hætta meðferð og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð. Hvetja skal sjúklinga til að tilkynna læknum um öll teikn og einkenni sem gefa sýkingu til kynna. Hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem valda eiturvekunum á blóði (t.d. leflunomid) skal fylgjast náið með blóðhag og blóðflögum.
- Lifrarpróf – veita skal því sérstaka athygli ef vart verður við eiturvekanir á lifur. Ekki skal hefja meðferð eða henni skal hætt ef viðvarandi eða veruleg frávik koma fram á lifrarprófum, öðrum rannsóknum á bandvefsmyndun í lifur sem ekki eru ífarandi eða vefjasýnum úr lifur.

Tilkynnt hefur verið um tímabundnar hækkunir á transamínösum upp í tvö- til þreföld efri mörk eðlilegra gilda hjá sjúklingum með tíðnina 13-20%. Viðvarandi hækkun lifrarensíma og/eða lækkun albúmíns í sermi geta gefið til kynna verulegar eiturvekanir á lifur. Ef hækkun lifrarensíma er viðvarandi skal íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð.

Vefjabreytingar, bandvefsmyndun og skorpulifur, sem er sjaldgæfari, koma ekki endilega í kjölfarið á óeðlilegum lifrarprófum. Dæmi eru um skorpulifur þar sem gildi transamínasa eru eðlileg. Þess vegna skal íhuga greiningaraðferðir sem ekki eru ífarandi til að fylgjast með ástandi lifrar, til viðbótar við lifrarpróf. Íhuga skal einstaklingsbundið að taka vefjasýni úr lifur með tilliti til annarra fylgisjúkdóma, sjúkrasögu og áhættunni sem tengist vefjasýnatöku hjá sjúklingnum. Áhættuþættir fyrir eiturvekunum á lifur eru m.a. saga um óhóflega áfengisneyslu, viðvarandi hækkun lifrarensíma, saga um lifrarsjúkdóm, fjölskyldusaga um ættgengan lifrarkvilla, sykursýki, offita og saga um útsetningu fyrir lyfjum eða efnem sem valda eiturvekunum á lifur og langvarandi meðferð með methotrexati.

Ekki skal gefa önnur lyf sem valda eiturvekunum á lifur meðan á meðferð stendur með methotrexati nema það sé bráðnauðsynlegt. Forðast skal áfengisneyslu (sjá kafla 4.3 og 4.5). Hafa skal náið eftirlit með lifrarensímum hjá sjúklingum sem taka önnur lyf samhliða sem valda eiturvekunum á lifur.

Gæta skal aukinnar varúðar hjá sjúklingum með insúlínháða sykursýki þar sem skorpulifur hefur komið fram í einstökum tilfellum án nokkurrar hækkunar transamínasa við meðferð með methotrexati.

- Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi með prófunum á starfsemi nýrna og þvagrannsóknunum. Ef kreatíníngildi hækka í sermi skal minnka skammtinn. Ef úthreinsun kreatíníns í sermi er minni en 30 ml/mín., skal ekki veita meðferð með methotrexati (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Ekki skal hefja meðferð með í meðallagi stórum og stórum skömmtum af methotrexati ef pH gildi þvags eru lægri en 7,0. Prófa þarf sýrustigshækkun þvags með endurteknu eftirliti með pH gildum (gildi hærra en eða jöfn 6,8) a.m.k. fyrstu 24 klst. eftir að lyfjagjöf er hafin með methotrexati.

- Sköðun öndunarvega - Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um truflun á lungnastarfsemi og framkvæma skal próf á lungnastarfsemi ef á þarf að halda. Lungnatengd einkenni (einkum þurr hósti án uppgangs) eða ósértæk millivefslungnabólga sem kemur fram við meðferð með methotrexati geta verið teikn skaða sem getur reynst hættulegur svo stöðva þarf meðferð og veita náð eftirlit. Þótt klínísk einkenni séu mismunandi þjást sjúklingar með lungnasjúkdóma af völdum methotrexats yfirleitt af hita, hósta, andnað eða súrefnisskortri. Taka þarf röntgenmynd af lungum svo útiloka megi sýkingu. Vart getur orðið við bráða eða langvinna millivefslungnabólgu, oft í tengslum við rauðkyrningafjöld, og tilkynnt hefur verið um dauðsföll. Upplýsa skal sjúklinga um hættu á lungnabólgu og ráðleggja þeim að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þeir fá þrálátan hósta eða þráláta andnað.

Að auki hefur verið tilkynnt um lungnablöðrublæðingu vegna notkunar methotrexats 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.

Hætta skal notkun methotrexats hjá sjúklingum með lungnaeinkenni og framkvæma skal rannsókn tafarlaust (þ.m.t. röntgenmyndatöku af lungum) til þess að útiloka sýkingu og æxli. Ef grunur leikur á um lungnasjúkdóm af völdum methotrexats skal hefja meðferð með barksterum og ekki hefja meðferð aftur með methotrexati.

Lungnaeinkenni kalla á hraða sjúkdómsgreiningu og að meðferð sé hætt með methotrexati. Lungnasjúkdómar af völdum methotrexats, svo sem millivefslungnabólga, geta reynst bráðir og komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur, eru ekki alltaf fyllilega afturkræfir og hafa þegar komið fram við alla skammta (þ.m.t. litla skammta sem námu 7,5 mg/viku).

Tækifærissýkingar geta komið fram við meðferð með methotrexati, þ.m.t. *Pneumocystis jiroveci* lungnabólga sem getur einnig reynst banvæn. Ef sjúklingur fær lungnaeinkenni skal íhuga möguleika á því að um *Pneumocystis jiroveci* lungnabólgu sé að ræða.

Sérstakrar aðgátar er þörf hjá sjúklingum með skerta lungnastarfsemi.

Sérstakrar aðgátar er einnig þörf þegar um óvirkar langvinnar sýkingar er að ræða (t.d. ristil, berkla, lifrabólgu B eða C) þar sem möguleiki er fyrir hendi á virkjun slíkra sýkinga.

Skert nýrnastarfsemi og sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu

Vegna þess að brotthvarf methotrexat er að mestu leyti um nýru er búist við aukinni þéttni þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Ef skert nýrnastarfsemi er hugsanleg (t.d. hjá öldruðum einstaklingum) skal eftirlit fara fram með styttra millibili. Þetta á einkum við þegar lyf sem hafa áhrif á brotthvarf methotrexats eða lyf sem valda nýrnaskemmdum (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf) eða geta hugsanlega leitt til skertrar blóðmyndunar eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

Ef áhættuþættir á borð við raskanir á nýrnastarfsemi eru til staðar, þ.m.t. væg skerðing á nýrnastarfsemi, er ekki mælt með samhliða lyfjagjöf með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Vessapurrð kann einnig að auka eiturvekanir af völdum methotrexats. (Sjá eftirlit með nýrnastarfsemi)

Ónæmiskerfi

Vegna áhrifa methotrexats á ónæmiskerfið kann það að skerða svörun við bólusetningum og hafa áhrif á niðurstöður ónæmisprófa. Ekki skal gefa samtímis bólusetningu með lifandi bóluefnum.

Illkynja eitlaæxli

Illkynja eitlaæxli kunna að koma fram hjá sjúklingum sem fá methotrexat í litlum skömmtum og í slíkum tilfellum verður að hætta meðferð. Ef eitlaæxli ganga ekki til baka af sjálfsdáðum verður að hefja frumuskemmandi meðferð.

Fleiðruvökvi eða skínuholsvökvi

Drena skal fleiðruvökva og skínuholsvökva áður en meðferð er hafin með methotrexati (sjá kafla 4.2).

Aðstæður sem valda vessaþurrð, svo sem uppköst, niðurgangur eða munnbólga

Aðstæður sem valda vessaþurrð, svo sem uppköst, niðurgangur eða munnbólga, geta aukið eiturverkanir vegna hækkaðra gilda virka innihaldsefnisins. Ef svo er verður að hætta meðferð með methotrexati þar til einkenni hafa horfið.

Mikilvægt er að greina hvort aukning hefur orðið á gildum virka innihaldsefnisins innan 48 klst. eftir að meðferð er hafin því annars geta komið fram óafturkræfar eiturverkanir af völdum methotrexats.

Niðurgangur og sáramunnbólga geta verið teikn um eiturverkanir og kalla á það að meðferð sé hætt, annars er hætta á þarmabólgu ásamt blæðingu og dauða af völdum götunar í þörmum. Ef vart verður við blóðug uppköst, svartar hægðir eða blóð í hægðum þarf að hætta meðferð.

Uppbótarmeðferð með fólínsýru

Ef bráð eiturverkun á sér stað af völdum methotrexats er hugsanlegt að sjúklingar þurfi að fá meðferð með fólíníksýru. Hjá sjúklingum með iktsýki eða sóra kann uppbótarmeðferð með fólínsýru eða fólíníksýru að draga úr eiturverkunum methotrexats, svo sem einkennum í meltingarfærum, munnbólgu, hármíssi og hækkuðum lifrarendímum.

Mælt er með því að athuga gildi B₁₂-vítamíns áður en uppbótarmeðferð er hafin með fólínsýru, einkum hjá fullorðnum eldri en 50 ára, vegna þess að inntaka fólínsýru kann að dylja skort á B₁₂-vítamíni.

Vítamín

Vítamínblöndur eða aðrar vörur sem innihalda fólínsýru, fólíníksýru eða afleiður þeirra kunna að draga úr verkun methotrexats (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Ljósæmi

Ljósæmi sem lýsir sér með slæmum sólbruna hefur komið fram hjá sumum sem fá methotrexat (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.

Húðbólga af völdum geislunar og sólbruni kunna að koma fram að nýju meðan á meðferð stendur með methotrexati (húðviðbrögð vegna geislunar). Sóra-tengd sár geta versnað við UV geislun og samhliða lyfjagjöf með methotrexati.

Eiturverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum banvæn húðviðbrögð, þar með talið húðþekjudrepslos (Lyells heilkenni) eða Stevens-Johnson heilkenni í kjölfar stakra eða margra skammta af methotrexati.

Heilakvilli/hvítfrumnaheilakvilli

Vegna þess að tilfelli heilakvilla/hvítfrumnaheilakvilla hafa komið fram hjá krabbameinssjúklingum sem fengu meðferð með methotrexati er heldur ekki hægt að útiloka slíkt hjá sjúklingum þar sem lyfið er notað við öðrum ábendingum en krabbameini.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

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

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Efni sem valda eiturverkunum á lifur

Vegna hættu á eiturverkunum á lifur skal ekki nota önnur lyf sem geta valdið eiturverkunum á lifur meðan á meðferð með methotrexati stendur. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna eiturverkana á lifur m.a. skal fylgjast vel með lifrarensímum. Forðast skal eða draga úr neyslu áfengis (sjá kafla 4.4).

Lyf sem geta hugsanlega valdið eiturverkunum á lifur eru m.a. retinoidar (t.d. acitretin, etrenitat), azathioprin og leflunomid.

Efni sem valda eiturverkunum á blóði

Ekki skal nota lyf sem geta valdið eiturverkunum á blóði meðan á meðferð með methotrexati stendur. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna eiturverkana á blóði m.a. skal fylgjast vel með blóðhag og blóðflögum (sjá kafla 4.4).

Gjöf annarra lyfja sem valda eiturverkunum á blóði eykur líkur á alvarlegum aukaverkunum methotrexats sem fela í sér eiturverkanir á blóð. Samhliðagjöf metamízóls og metótrexats getur aukið eiturverkanir metótrexats á blóð, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Þess vegna á að forðast samhliðagjöf. Samhliða meðferð með leflunomidi eykur hættu á blóðfrumnafæð.

Ef um er að ræða (fyrri) meðferð með lyfjum sem geta valdið aukaverkunum á beinmerg (t.d. sulfonamidum, trimetoprimi-sulfamethoxazoli, chloramphenicoli, pyrimethamini) ber að hafa í huga hugsanlegar áberandi truflanir á blóðmyndun. Samhliða meðferð með lyfjum sem geta valdið fólatskort, t.d. trimetoprimi/sulfamethoxazoli, kann að valda bráðri risakímfrumnafæð í mjög sjaldgæfum tilvikum.

Lyf sem hafa áhrif á fólatsgildi og vítamín sem innihalda fólínsýru

Samhliðameðferð með lyfjum sem valda fólatskort (t.d. sulfonamidum, trimetoprimi-sulfamethoxazoli) kann að valda auknum eiturverkunum af völdum methotrexats. Þess vegna skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með fólínsýrskort.

Notkun nituroxíðs eykur áhrif methotrexats á umbrot fólats, sem leiðir til aukinna eiturverkana svo sem alvarlegrar, ófyrirsjáanlegrar beinmergsbælingar og munnbólgu og, ef um er að ræða gjöf í mænuvökva, aukningu á alvarlegum, ófyrirsjáanlegum taugaskemmdum. Þó hægt sé að draga úr þessum áhrifum með því að gefa kalsíumfólinat, skal forðast samhliðanotkun nituroxíðs og methotrexats.

Þó svo að samsetning methotrexats og sulfasalazins geti magnað áhrif methotrexats og þar af leiðandi aukið hættu á aukaverkunum, vegna þess að sulfasalazin veldur hömlun á nýmyndun fólínsýru, hafa slíkar aukaverkanir aðeins komið mjög sjaldan fram hjá einstaka sjúklingi í allmörgum rannsóknum.

Vítamínblöndur og aðrar vörur sem innihalda fólínsýru, fólíníksýru eða afleiður þeirra skert verkun methotrexats (sjá kafla 4.4).

Ciclosporin

Ciclosporin kann að auka verkun og eiturverkanir methotrexats. Hætta er á of mikilli ónæmisbælingu ásamt hættu á eitilfrumufjölgun við notkun þessarar samsetningar.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Milliverkanir sem geta hækkað gildi methotrexats

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum, sérstaklega ef háir methotrexat skammtar eru gefnir samhliða lyfjum sem draga úr próteinbindingu methotrexats, brotthvarfi methotrexats eða sem valda nýrnaskemmdum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun skal íhuga breytingar á skömmtum methotrexats. Gagnlegt getur verið að fylgjast með gildum methotrexats í sermi.

Probenecid, veikar lífrænar sýrur eins og hávirkni þvagræsilyf, og pyrazol (phenylbutazon) geta dregið úr brotthvarfi methotrexats og gera má ráð fyrir hærri þétni í plasma sem veldur auknum eiturverkunum í blóði.

Methotrexat er bundið plasmapróteinum og ákveðin lyf, t.d. blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, thiazid þvagræsilyf, sulfonamid, phenytoin, barbitúröt, róandi lyf, getnaðarvarnarlyf til inntöku, amidopyrin-afleiður, doxorubicin, p-aminobenzoicsýra, sum sýklalyf eins og penicillin (t.d. amoxicillin), tetracyclin, chloramphenicol, minnka þessa bindingu, sem getur leitt til aukinna eiturverkana við samhliðanotkun.

Einnig er hugsanlegt að eiturverkanir aukist við notkun methotrexats í lágum skömmtum ásamt bólgueyðandi gigtarlyfjum eða salisýlötum. Bólgueyðandi gigtarlyf geta valdið nýrnaskemmdum.

Greint hefur verið frá að samhliðagjöf levetiracetams og methotrexats dragi úr úthreinsun methotrexats sem veldur aukinni/langvarandi blóðþétni methotrexats sem veldur hugsanlega eiturverkun. Fylgjast á náið með gildum methotrexats og levetiracetams í blóði hjá sjúklingum sem fá þessi tvö lyf samhliða.

Samhliða lyfjagjöf prótónpumpuhamla á borð við omeprazol eða pantoprazol getur valdið milliverkunum. Samhliða lyfjagjöf methotrexats og omeprazols olli seinkuðu brotthvarfi methotrexats um nýru. Í einu tilfelli þar sem methotrexat var gefið ásamt pantoprazoli kom fram hemlun á brotthvarfi umbrotsefnisins 7-hydroxymethotrexats um nýru og vart varð við vöðvaverki og skjálfta.

Penicillin (t.d. amoxicillin), glycopeptid, sulfonamid, ciprofloxacin og cefalotin geta, í einstaka tilvikum, dregið úr úthreinsun methotrexats um nýrun, þannig að þétni methotrexats í sermi getur aukist ásamt samhliða eiturverkunum á blóð og meltingarveg.

Notkun procarbazins meðan á háskammta meðferð með methotrexati stendur eykur hættuna á skertri nýrnastarfsemi. Einnig þarf að íhuga möguleikann á seinkaðri úthreinsun methotrexats þegar það er gefið ásamt öðrum frumuhemjandi lyfjum.

Milliverkanir sem geta dregið úr gildum methotrexats

Samhliðanotkun með ensímvirkjandi flogaveikilyfjum (carbamazepin, phenytoin, fenobarbital, primidon) getur dregið úr útsetningu fyrir methotrexati og skert verkun þess. Ef þau eru notuð samhliða skal íhuga að breyta skömmtum methotrexats. Gagnlegt getur verið að fylgjast með sermisgildum methotrexats.

Cholestyramin getur aukið annað brotthvarf methotrexats en um nýru með því að trufla þarma- og lifrarhringrásina. Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf cholestyramins skal aðgreina skammta af cholestyramini og methotrexati eins mikið og hægt er.

Sýklalyf til inntöku á borð við tetracyclin, chloramphenicol og breiðvirk sýklalyf sem ekki frásogast kunna að trufla þarma- og lifrarhringrásina með því að hamla þarmaflóru eða bæla bakteríuumbrot.

Áhrif methotrexats á önnur lyf

Methotrexat eykur plasmagildi mercaptopurins. Því getur þurft að breyta skömmtum ef methotrexat og mercaptopurin eru notuð samhliða.

Hafa ber í huga lyfjahvarfamilliverkanir milli methotrexats og 5-fluorouracils (aukinn helmingunartími 5-fluorouracils). Ef samhliðanotkun er nauðsynleg skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. 5-fluorouracileitrunar og íhuga skal að breyta skömmtum ef þörf er á.

Theophyllin og koffín

Forðast skal óhóflega neyslu drykkja sem innihalda koffín eða theophyllin (kaffi, koffínbættir drykkir, svart te) meðan á meðferð stendur með methotrexati vegna þess að dregið getur úr áhrifum methotrexats vegna hugsanlegrar milliverkunar milli methotrexats og methylxanthina við adenósín viðtaka.

Methotrexat getur dregið úr úthreinsun theophyllins. Við samhliða meðferð með methotrexati skal hafa eftirlit með theophyllingildum í sermi.

Áhætta tengd sýkingum og bólusetningum

Bólusetning með lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem eru á krabbameinslyfjum getur leitt til alvarlegra og banvænna sýkinga (sjá kafla 4.3). Vegna mögulegra áhrifa methotrexats á ónæmiskerfið kann það að veita falskar niðurstöður bólusetninga og prófa (ónæmisáðgerðir til þess að meta ónæmissvörun). Meðan á meðferð stendur með methotrexati má ekki bólusetja samtímis með lifandi bóluefnum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Einkum þarf að sýna aðgát við samsetta meðferð með methotrexati og ónæmistemprandi lyfjum þegar um er að ræða bæklunaraðgerð sem fylgir mikil hætta á sýkingu.

Geislameðferð

Geislameðferð meðan á notkun methotrexats stendur getur aukið hættu á drepri í mjúkvef eða beinum (sjá kafla 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir hjá konum

Konur mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð með methotrexati stendur og nauðsynlegt er að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með methotrexati stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir það (sjá kafla 4.4).

Áður en meðferð hefst á að upplýsa konur sem geta orðið þungaðar um hættu á fósturskemmdum í tengslum við methotrexat og útiloka þungun algjörlega með því að gera viðeigandi ráðstafanir, t.d. þungunarpróf. Meðan á meðferð stendur á að endurtaka þungunarpróf eftir því sem við á klínískt (t.d. ef hlé hefur verið á notkun getnaðarvarna). Kvenkynssjúklingar sem geta orðið þungaðar verða að fá ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir og áform um barneignir.

Getnaðarvarnir hjá körlum

Ekki er þekkt hvort methotrexat sé til staðar í sæði. Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að methotrexat hafi eiturverkun á erfðaeefni þannig að ekki er alveg hægt að útiloka eiturverkun á erfðaeefni í sæðisfrumum. Takmörkuð klínísk gögn benda ekki til aukinnar hættu á fósturskemmdum eða fósturláti eftir útsetningu fyrir methotrexati hjá föður í litlum skömmtum (innan við 30 mg/viku). Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um stærri skammta til að meta hættu á fósturskemmdum eða fósturláti eftir útsetningu hjá föður.

Til öryggis er karlkynssjúklingum sem stunda kynlíf eða kvenkyns-reakkjunautum þeirra ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð karlkynssjúklings stendur og í minnst 3 mánuði eftir að notkun methotrexats er hætt. Karlar eiga ekki að gefa sæði meðan á meðferð stendur og ekki í minnst 3 mánuði eftir að meðferð með methotrexati er lokið.

Meðganga

Ekki má nota methotrexat á meðgöngu við öðrum ábendingum en krabbameini (sjá kafla 4.3). Ef þungun verður meðan á meðferð með methotrexati stendur og í allt að sex mánuði eftir að henni er lokið á að veita lækisfræðilega ráðgjöf um hættu á skaðlegum áhrifum á barnið í tengslum við meðferðina og gera á ómskoðun til að staðfesta eðlilegan fósturþroska.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun með methotrexati, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 5.3). Methotrexat hefur valdið fósturskemmdum hjá mönnum; tilkynnt hefur verið um að það hafi valdið fósturláti, fósturmissi og/eða arfgengum frávikum. (t.d. tengdum höfuðkúpu, hjarta og æðum, miðtaugakerfi og útlimum).

Methotrexat er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum með aukna hættu á bráðafósturláti, vaxtarhömlun í legi og mæðfæddri vansköpun við útsetningu á meðgöngu.

- Greint hefur verið frá bráðafósturláti hjá 42,5% kvenna á meðgöngu sem útsettar voru fyrir lágskammta methotrexatmeðferð (innan við 30 mg/viku) samanborið við 22,5% hjá samsvarandi sjúklingum sem fengu meðferð með öðrum lyfjum en methotrexati.
- Meiri háttar fæðingagallar komu hjá 6,6% lifandi fæddra barna þar sem mæður höfðu verið útsettar fyrir lágskammta methotrexatmeðferð (innan við 30 mg/viku) á meðgöngu samanborið við u.þ.b. 4% lifandi fæddra barna þar sem samsvarandi sjúklingar fengu meðferð með öðrum lyfjum en methotrexati.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um útsetningu fyrir methotrexati í stærri skömmtum en 30 mg/viku á meðgöngu en gert er ráð fyrir hærri tíðni bráðafósturláta og meðfæddra fósturskemmda, sérstaklega við skammta sem algengir eru við ábendingunni krabbameini.

Tilkynnt hefur verið um eðlilegar meðgöngur þegar töku methotrexats var hætt fyrir getnað.

Þegar methotrexat er notað við krabbameini skal ekki gefa það á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Í hverju tilfalli skal vega ávinning af meðferð gegn hugsanlegri áhættu fyrir fóstur. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á töku methotrexats stendur skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Vegna þess að methotrexat berst í brjóstamjólk og kann að valda eiturverkunum hjá brjóstmylkingnum má ekki nota lyfið samhliða brjóstgjöf (sjá kafla 4.3). Því skal hætta brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Methotrexat hefur áhrif á myndun sæðisfrumna og eggmyndun og getur dregið úr frjósemi. Hjá mönnum hefur verið greint frá að methotrexat valdi sæðisfrumueklu, tíðatruflun og tíðateppu. Í flestum tilvikum virðast þessi áhrif ganga til baka þegar meðferð er hætt. Við ábendingunni krabbameini er mælt með að konur sem ráðgera þungun ráðfæri sig við erfðaráðgjafa, ef mögulegt er, fyrir meðferð og karlar eiga að leita ráðgjafar varðandi möguleika á að varðveita sæði áður en meðferð hefst þar sem hugsanlegt er að methotrexat hafi eiturverkun á erfðaeftni við stóra skammta (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá taugakerfi, eins og þreyta og sundl geta komið fram meðan á meðferð með methotrexati stendur, sem getur haft lítil til miðlungs mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Almennt er tíðni og alvarleiki aukaverkana háð stærð skammta, hversu oft skammtar eru gefnir, aðferð við lyfjagjöf og lengd útsetningar.

Við æxlishefjandi meðferð eru mergbæling og slímbólga helstu skammtatakmarkandi eiturverkanir methotrexats. Alvarleiki þessara viðbragða fer eftir skammti, íkomuleið og meðferðarlengd methotrexats. Slímbólga kemur yfirleitt fram u.þ.b. 3 til 7 dögum eftir notkun methotrexats en hvítfrumnafeð og blóðflagnafæð koma yfirleitt fram nokkrum dögum síðar. Hjá sjúklingum þar sem brothvarfsferlar eru óskertir ganga mergbæling og slímbólga yfirleitt til baka innan 14 til 28 daga.

Alvarlegustu aukaverkanir methotrexats eru m.a. beinmergsbæling, eiturverkun á lungu, eiturverkun á lifur, eiturverkun á nýru, eiturverkun á taugar, segarek, bráðaofnæmislost og Stevens-Johnson heilkenni.

Algengustu (mjög algengar) aukaverkanirnar af völdum methotrexats eru m.a. frá meltingarfærum (t.d. munnbólga, meltingartruflanir, kviðverkir, ógleði, lystarleysi) og óeðlileg lifrarpróf (t.d. hækkun alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT), bilirubins, alkalísks fosfatasa). Aðrar aukaverkanir sem koma oft fyrir (algengar) eru hvítfrumnafeð, blóðleysi, blóðflagnafæð, höfuðverkur, þreyta, syfja, lungnabólga, millivefslungnablöðru-/millivefslungnabólga oft ásamt eósíníklageri, sár í munni, niðurgangur, útpöt, roði og kláði.

Tíðni og vægi aukaverkana fara eftir skömmtun og tíðni lyfjagjafar með methotrexati. Vegna þess að alvarlegar aukaverkanir kunna jafnvel að koma fram við litla skammta skiptir miklu máli að lækningin sem hefur umsjón með meðferð hafi náði eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), 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 fyrirliggjandi gögnum).

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýkingar	Tækifæris-sýkingar	Ristill Sýklasótt Endurvirkjun óvirkrar langvinnrar sýkingar	<i>Pneumocystis jiroveci</i> lungnabólga	Sýklasótt sem leiðir til andláts
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Eitlaæxli ¹			

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Hvítkornafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi	Bæling beinmergs Blóðfrumnafæð Kyrningahrap Blóðmyndunar-raskanir	Risakímfrumu-blóðleysi	Lækkun gamma-glóbúlíns í blóði Vanmyndunar-blóðleysi Illkynja eitilfrumufjölgun Daufkyrningafæð Eitlakvilli	Eósínfíklager
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmis-lík viðbrögð Ofnæmisviðbrögð Bráðaofnæmislost		Ónæmisbæling	
Efnaskipti og næring			Sykursýki			
Geðræn vandamál			Þunglyndi Ringlun	Geðsveiflur	Svefnleysi	
Taugakerfi		Höfuðverkur Sundl Þreyta Syfja	Krampar Svimi	Helftarslekja Lömunarsnertur	Heilabjúgur Bráð heilahimnubólga án sýkingar ásamt mengisertingu (lömun, uppköst) Þvöglumæli Málstol Svefnhöfgi Skammvinn og væg vitræn skerðing Tormæli Óvenjuleg tilfinning í höfuðkúpu Verkir, vöðvaslen Náladofi/snertiskynsminnkun Breytt bragðskyn (málmbragð)	Heilakvilli/ hvítfrumnaheilakvilli
Augu				Alvarlegar sjóntruflanir	Tárubólga Sjónskerðing Sjónukvilli	
Hjarta				Gollurshússvökvi Gollurshússbólga Gollurshússþröng		
Æðar			Blóðnasir	Lágþrýstingur Blóðsegarek	Æðabólga	

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Millivefslungna blöðru-/millivefslungna abólga (getur verið lífshættuleg)	Millivefsbandvefsmýndun	Öndunarlömun Mæði Kokbólga ² Berkjuastmi	Langvinnur millivefslungna-sjúkdómur með teppu Fleiðrubólga Þurr hósti Fleiðruvökvi	Lungna-blöðrubólga Lungnablöðrublæðing ³
Meltingarfæri ⁴	Munnbólga Lýstarleysi Ógleði Uppköst Meltingar-ónot Kviðverkir	Sár í munni Niðurgangur	Sár og blæðingar í meltingarvegi	Brisbólga Tannholdsbólga Garnabólga Sortusaur	Eitrunarrisastill Blóðug uppköst	
Lifur og gall	Hækkun alkalísks fosfatasa og bilirubins Hækkuð gildi transamínasa (ALAT, ASAT)		Skorpulifur Bandvefsmýndun og fiturýrnun í lifur Lækkun albúmíns í sermi	Eiturverkanir á lifur Bráð lifrabólga	Endurvirkjun langvinnrar lifrabólgu Lifrabílan	
Húð og undirhúð		Útbrot sem líkjast roðapoti Útþot Kláði Hárlos	Ofnæmisæðabólga Útbrot á húð sem líkjast áblæstri Stevens-Johnsons heilkenni Húðþekjudrepslos Fjölgun gígтарhnúta Aukning litarefna í húð Sár sem gróa illa Ljósæmisviðbrögð	Aukin litarbreyting á nöglum Gelgiubólur Depilblæðing Aflitun húðar Ofsakláði Regnbogaróði Sársaukafullar skemmdir á sóraskekkjum Sáramyndun í húð Naglarlos	Bráð naglgerðisbólga Háræðavíkkun Kýlasótt Flekkblæðing Svitakirtlabólga	Húðflögnun/ flagningshúðbólga
Stoðkerfi og bandvefur			Beingisnun Liðverkur Vöðvaverkir	Álagsbrot		Beindrep í kjálka (afleiðing illkynja eítílfurmu-fjölgunar)

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri			Truflun á þvaglátum Bólga og sáramyndun í þvagblöðru (hugsanlega ásamt blóðmigu) Vanstarfsemi nýrna Nýrnakvilli	Þvagþurrð Þvagleysi Truflun á blóðsaltajafnvægi	Þvaglátstregða Blóðnituraukning Blöðrubólga Blóðmiga Próteinmiga	
Æxlunarfæri og brjóst			Bólga og sáramyndun í leggöngum	Getuleysi Tíðatruflun	Skortur á kynhvöt Myndun afbrigðilegra eggja eða sáðfrumna Skammvinn, sæðisfrumnaekla, ófrjósemi Útferð úr leggöngum Blæðing frá leggöngum Brjóstastækkun	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Kuldahrollur		Hiti	Þróttleysi Bjúgur
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar						Aukin hætta á eiturvíðbrögðum (drep í mjúkvef, beindrep) við geislameðferð Sóraskellur geta versnað við samtímis útsetningu fyrir methotrexati og útfjólublárrí geislun.

¹ Getur verið afturkræft (sjá 4.4).

² Sjá kafla 4.4.

³ Hefur verið tilkynnt vegna notkunar methotrexats við gigtarsjúkdómum og tengdum ábendingum.

⁴ Alvarlegar aukaverkanir í meltingarvegi krefjast oft skammtaminnkunar. Ef munnbólga með sárum og niðurgangur kemur fyrir skal hætta meðferð með methotrexati vegna hættu á garnabólgu með sárum og lífshættulegu garnarofi.

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 Ofskömmtun

Einkenni:

Eituráhrif methotrexats hafa fyrst og fremst áhrif á blóðmyndun og meltingarveg. Einkenni eru m.a. hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, bæling beinmergs, slímbólga, munnbólga, sáramyndun í munni, ógleði, uppköst, sáramyndun í meltingarvegi og blæðing í meltingarvegi. Hjá sumum sjúklingum komu engin teikn ofskömmtunar fram.

Greint hefur verið frá dauðsföllum vegna sýklasóttar, sýklasóttarlosts, nýrnabilunar og vanmyndunarblóðleysis.

Greint hefur verið frá ofskömmtun sem stundum var banvæn þegar vikuskammtur var ranglega tekinn inn daglega. Þau einkenni sem algengt er að greint sé frá í þessum tilfellum eru viðbrögð í blóði og meltingarvegi.

Meðferð:

Kalsíumfólinat er sértækt móteitur sem hlutleysir eitruð, óæskileg áhrif methotrexats.

Í tilfellum ofskömmtunar fyrir slysi skal gefa skammt af kalsíumfólinati, sem er jafn stór eða stærri en sá skammtur methotrexats sem olli ofskömmtuninni, í bláæð eða vöðva innan klukkustundar.

Miklu máli skiptir að fylgjast með þéttni methotrexats í sermi til að ákvarða réttan skammt kalsíumfólinats og lengd meðferðarinnar.

Í tilfellum mikillar ofskömmtunar getur verið nauðsynlegt að gefa vökva og gera þvag basískara til að fyrirbyggja útfellingu methotrexats og/eða umbrotsefna þess í nýrnáplum. Hvorki hefur verið sýnt fram á að blóðskilun né kviðskilun auki brotthvarf methotrexats. Greint hefur verið frá áhrifaríkri úthreinsun methotrexats með bráðri, lotubundinni blóðskilun með háflæðisium.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX03.

Methotrexat (4-amino-10-methylfólínsýra) er fólínsýrublokkur sem hemur afoxun fólínsýru sem leiðir til minni frumufjölgunar. Methotrexat berst inn í frumur með virku flutningskerfi fyrir afoxuð fólöt. Vegna pólýglútamýlunar methotrexats af völdum ensíms sem nýmyndar fólýpólýglútamat lengjast frumuskemmandi (cytotoxic) áhrif lyfsins í frumum. Methotrexat er fasa-sértækt lyf og verkun þess beinist helst að S-fasa frumuskíptingar. Almennt virkar það mest á vefi sem eru í virkri fjölgun, eins og illkynja frumur, beinmerg, fósturfrumur, þekjuvef í húð, slímhúð í munni og þörmum sem og frumur í þvagblöðru. Vegna þess að fjölgun illkynja fruma er hraðari en flestra venjulegra frumna getur methotrexat hægt á fjölgun illkynja frumna án þess að valda óafturkræfum skaða á venjulegum vef.

Kalsíumfólinat er fólíníksýra sem er notuð til að verja venjulegar frumur fyrir eituráhrifum methotrexats. Kalsíumfólinat berst inn í frumur með sértæku virku flutningskerfi og í frumunni er því breytt í virk fólöt og vinnur gegn hömlun á nýmyndun undanfara DNA og RNA.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Áhrif methotrexats sem er tekið inn fer eftir stærð skammts. Hámarksþéttni í sermi næst innan 1 - 2 klst. Almennt frásogast skammtur af methotrexati sem er að hámarki 30 mg/m² hratt og að fullu. Aðgengi methotrexats sem er tekið inn er mikið (80-100%) við skammta sem eru að hámarki 30 mg/m². Frásog verður ólínulegt við skammta sem eru stærri en 30 mg/m², og skammtar sem eru stærri en 80 mg/m² frásogast ekki að fullu.

Dreifing

Um það bil 50% methotrexats er bundið próteinum í sermi. Við dreifingu í vefi líkamans finnst lyfið á formi pólýglútamats í mikilli þéttni einkum í lifur, nýrum og milta, og getur verið viðvarandi vikum eða mánuðum saman. Þegar methotrexat er gefið í litlum skömmtum berst það í líkamsvökva í litlu magni.

Umbrot

Um það bil 10% af gefnum methotrexat skammti umbrotnar í lifur. Aðalumbrotsefnið er 7-hydroxymethotrexat.

Brotthvarf

Útskilnaður verður mest á óbreyttu formi, fyrst og fremst með nýrnahnoðrasíun og virkri seytingu í nærpíplum.

Um það bil 5 – 20% methotrexats og 1 – 5% 7-hydroxymethotrexats hverfur brott með galli við mikla hringrás um lifur og þarma.

Lokahelmingunartími er að meðaltali 6 – 7 klst. og er töluvert breytilegur (3 – 17 klst.).

Helmingunartíminn getur lengst fjórfalt hjá sjúklingum með uppsafnaða vökva í líkamsholrúmum (fleiðruútfærð, skínuholsvökvi).

Sérstakir sjúklingahópar

Brotthvarf tefst umtalsvert hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Langvinnar rannsóknir á eituráhrifum í músum, rottum og hundum sýndu að eituráhrif komu fram sem sár í meltingarvegi, mergbæling og eiturverkanir á lifur. Dýrarannsóknir sýna að methotrexat hefur áhrif á frjósemi og er eitrað fyrir fósturvísi og fóstur. Vanskapandi áhrif hafa greinst hjá fjórum tegundum (rottum, músum, kanínum, köttum). Engin vansköpun kom fram hjá Rhesus öpum. Methotrexat er stökkbreytandi *in vivo* og *in vitro*. Vísbindingar eru um að methotrexat valdi litningagöllum í dýrafrumum og beinmergsfrumum manna, en ekki hefur verið sýnt fram á klínískt mikilvægi þessara niðurstæðna. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum benda ekki til aukinnar tíðni æxla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Sellulósi, örkristallaður
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymið þynnurnar í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnupakkning

2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 og 120 töflur.

10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 og 120 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota skal viðeigandi aðferð fyrir örugga meðhöndlun frumuskemmandi lyfja. Þegar methotrexat er handleikið á að þvo hendur fyrir og eftir að skammtur er gefinn. Nota skal einnota hanska þegar methotrexat töflur eru handleiknar. Þungaðar konur eða konur sem ráðgera þungun eða eru með barn á brjósti eiga að forðast að handleika methotrexat töflur, ef mögulegt er.

Forðast á snertingu við húð eða slímhúð. Ef methotrexat kemst í snertingu við húð eða slímhúð á tafarlaust að þvo svæðið vandlega með sápu og vatni.

Ráðleggja skal foreldrum, umönnunaraðilum og sjúklingum að geyma methotrexat þar sem börn ná ekki til, helst í læstum skáp.

Inntaka lyfsins fyrir slysi getur verið banvæn hjá börnum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur fyrir frumuskemmandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/074/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. ágúst 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. apríl 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. maí 2025.