

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebetrex 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 74,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ebetrex 2,5 mg tabletter är ljusgula och runda. De kan innehålla gula till röda stänk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antireumatikum:

Aktiv reumatoid artrit hos vuxna när behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) är indicerad.

Polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit (JIA), när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) givit inadekvat svar.

Antipsoriatikum:

Svår och generaliserad psoriasis vulgaris, speciellt av plack-typ, hos vuxna som inte svarar tillräckligt på konventionell behandling såsom ljusterapi, PUVA, och retinoider.

Cytostatikum:

Underhållsbehandling vid akut lymfatisk leukemi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Viktig varning om doseringen av Ebetrex (metotrexat)

Vid behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit och psoriasis får Ebetrex (metotrexat) **endast tas en gång i veckan**. Felaktig dosering av Ebetrex (metotrexat) kan leda till allvarliga biverkningar som kan ha dödlig utgång. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Metotrexat får endast förskrivas av läkare som har expertkunskap gällande användande av metotrexat och som har full kännedom om de risker som föreligger vid behandling med metotrexat.

Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Förskrivaren ska säkerställa att patienten alternativt vårdgivaren kan följa en regim med administrering en gång i veckan.

Dosering: Tabletterna bör intas 1 timme före eller 1,5-2 timmar efter måltid.

Reumatoid artrit och psoriasis: Preparatet bör endast förskrivas av specialister i dermatologi, reumatologi och invärtes medicin.

Psoriasis:

Rekommenderad startdos är 7,5 mg en gång per vecka med en ökning på 2,5 mg per vecka.

Reumatoid artrit:

Startdosen är 7,5 mg (10 mg) en gång per vecka med en ökning på 5 mg per månad upp till den maximala tolererade nivån som inte får överskrida 25 mg (30 mg) per vecka. Parenteral administrering ska övervägas om det kliniska svaret är otillräckligt eller om patienten inte tolererar läkemedlet.

Terapeutisk effekt erhålles vanligtvis inom 6 veckor och patienternas tillstånd förbättras därefter under ytterligare 12 veckor eller längre tid. Om behandlingseffekt ej uppnåtts efter 6-8 veckor och inga toxiska symtom observeras kan dosen ökas stegvis enligt anvisningarna ovan.

Om behandlingseffekt ej uppnåtts efter 8 veckor med maximal dos, bör metotrexat utsättas. När behandlingseffekt uppnåtts, skall underhållsdosen minskas till den lägsta möjliga. Den optimala terapidurationen är ännu okänd, men preliminära data indikerar att den initialt uppnådda effekten kan kvarstå i åtminstone 2 år med fortsatt underhållsdos. När behandlingen avbryts kan symtomen återkomma inom loppet av 3-6 veckor.

Dosering till barn och ungdomar med polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 10-15 mg/m² kroppsyt/vecka. Vid otillräcklig effekt kan den veckovisa dosen ökas upp till 20 mg/m² kroppsyt/vecka. Emellertid krävs ökad övervakningsfrekvens om dosen ökas.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid hänvisas till en reumatologisk avdelning som är specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Användning till barn <3 år rekommenderas inte eftersom data avseende effekt och säkerhet är otillräckliga för denna population (se avsnitt 4.4).

Cytostatikum:

Oral administrering av metotrexat i doser upp till 30 mg/m² är möjlig medan högre doser bör ges parenteralt.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen ska anpassas enligt följande:

Kreatininclearance (ml/min)

>50 100% av dosen

20-50 50% av dosen

<20 Metotrexat ska inte användas

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvud taget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad.

4.3 Kontraindikationer

Metotrexat är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- allvarliga och/eller pågående infektioner
- stomatit, sår i magtarmkanalen
- allvarligt nedsatt leverfunktion
- allvarlig njurdysfunktion
- störningar i hematopoetiska systemet (t.ex. efter radioterapi eller kemoterapi)

- immunbrist
- hög alkoholkonsumtion
- graviditet, amning (se avsnitt 4.6).
- samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Förskrivande läkare ska försäkra sig om att patienterna förstår att Ebetrex (metotrexat) endast ska tas en gång i veckan.

Patienten ska informeras om vikten av att ta läkemedlet en gång i veckan.

Toxicitet

Med tanke på risken för svåra toxiska reaktioner (som kan vara dödliga) under behandling med metotrexat måste patienterna övervakas noga för snabb upptäckt av symtom på toxiska reaktioner.

Patienterna måste informeras om den möjliga nyttan och riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) med metotrexatbehandling. De ska dessutom instrueras att snarast söka läkare om symtom på intoxication uppstår samt informeras om det efterföljande behovet att kontrollera symtom på intoxication (inklusive laboratorieprover).

Utsättning av metotrexat leder inte alltid till komplett tillbakagång av biverkningar.

Behandling med metotrexat kräver att serumkoncentrationen av metotrexat kan mätas. Doser överstigande 20 mg/vecka kan sättas i samband med en påtaglig ökning i toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Metotrexat utsöndras endast långsamt från **patologiska ansamlingar av vätska i kroppskaviteter** (det så kallade "tredje rummet"), såsom ascites och vätska i lungsäcken, vilket leder till förlängd halveringstid i plasma och oväntad toxicitet.

Vätskan måste avlägsnas innan metotrexat sätts in, om möjligt genom punktion.

Magtarmkanalen

Om patienten får **ulcerös stomatit** eller **diarré, hematemes, svart avföring** eller **blod i avföringen**, ska behandlingen avbrytas eftersom hemorragisk enterit och dödsfall på grund av tarmperforation annars kan bli följden.

Blodet och lymfsystemet

Metotrexat kan hämma **hematopoesen** och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni.

De första tecknen på dessa livshotande komplikationer kan vara feber, halsont, sår i munslemhinnan, influensaliknande symtom, kraftig utmattnings, epistaxis och hudblödningar.

Vid behandling av tumörsjukdomar ska metotrexat endast fortsätta om den möjliga nyttan överväger risken för allvarlig myelosuppression.

Megaloblastanemi har rapporterats, särskilt vid långtidsbehandling av äldre patienter

Efter behandling med läkemedel som har en kumulativ myelotoxisk effekt liksom efter **strålbehandling av benmärgen**, måste en minskad benmärgsreserv beaktas eftersom detta kan leda till att benmärgen är känsligare för metotrexatbehandling och ytterligare hämma det hematopoetiska systemet.

Under långtidsbehandling med metotrexat ska benmärgsbiopsi tas vid behov.

Vid **akut lymfatisk leukemi** kan metotrexat orsaka smärtor i övre vänstra delen av buken (inflammation i mjältkapseln på grund av nedbrytning av leukemiceller).

Leverfunktion

Med tanke på dess möjliga **hepatotoxiska** effekt rekommenderas att patienten inte tar andra hepatotoxiska läkemedel eller läkemedel som anses vara hepatotoxiska, och även avstår från alkohol eller minimerar alkoholintaget under behandling med metotrexat.

Metotrexat kan orsaka akut **hepatit** och kronisk, potentiellt **dödlig hepatotoxicitet** (fibros och cirros), oftast först efter längre tids användning. Akut förhöjda leverenzymen observeras ofta. Dessa är vanligen övergående och asymtomatiska och inte föregångare till efterföljande leversjukdom.

Metotrexat har inducerat **reaktivering av hepatit B-infektion eller förvärrad hepatit C-infektion**, i vissa fall med dödlig utgång. Vissa fall av hepatit B-reaktivering inträffade efter utsättning av metotrexat. För bedömning av befintlig leversjukdom hos patienter som tidigare haft hepatit B- eller C-infektion ska kliniska tester och laboratorietester utföras. Grundat på dessa analyser kan metotrexat visa sig vara olämpligt för vissa patienter.

Om patienten har en inaktiv kronisk infektion, t.ex. herpes zoster eller tuberkulos, krävs också särskild försiktighet med tanke på eventuell aktivering.

Extra försiktighet ska i regel iaktas vad gäller patienter med insulinberoende **diabetes mellitus**, eftersom enstaka fall av levercirros utan intermitterent ökning av transaminaser har inträffat under metotrexatbehandling.

Njurfunktion

Patienter med **nedsatt njurfunktion** ska endast behandlas med metotrexat med största försiktighet och i låga doser eftersom elimineringen av metotrexat är långsammare hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Behandling med metotrexat kan försämra njurfunktionen och leda till en ökning av vissa laboratorievärden (kreatinin, urea, serumurinsyra) som kan resultera i **akut njursvikt** med oliguri/anuri. Detta beror sannolikt på utfällning av metotrexat och dess metaboliter i njurtubuli.

Tillstånd som leder till **dehydrering**, som kräkningar, diarré och stomatit, kan öka toxiciteten av metotrexat på grund av en ökad koncentration av läkemedlet. I dessa fall ska stödjande behandling sättas in och behandlingen med metotrexat avbrytas till symtomen försvunnit.

Centrala och perifera nervsystemet

Kronisk **leukoencefalopati** har förekommit hos patienter som fått upprepade höga doser metotrexat med kalciumfolinat som rescue-behandling utan föregående **kraniell strålning**. Det finns rapporter om leukoencefalopati hos patienter som behandlat med oralt metotrexat.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får metotrexat, främst i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. PML kan vara dödlig och ska övervägas som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

Lungfunktion

Särskild försiktighet krävs för patienter med **nedsatt lungfunktion**.

Lungkomplikationer, vätska i lunsäcken, alveolit eller pneumonit med symtom som torrhosta, feber, allmän sjukdomskänsla, hosta, smärta i bröstorgen, dyspné, hypoxemi och infiltrat på toraxröntgen eller icke-specifik pneumoni som uppträder under metotrexatbehandling kan vara tecken på en möjlig skada med eventuellt dödlig utgång. Lungbiopsier har visat olika fynd (t.ex. interstitiellt

ödem, mononukleära infiltrat eller icke-kaseösa granulom). Om dessa komplikationer misstänks ska metotrexat omedelbart sättas ut och noggrann utredning inledas, bland annat för att utesluta infektioner och tumörer. Lungsjukdomar framkallade av metotrexat kan uppkomma akut när som helst under behandlingen, är inte alltid reversibla och har rapporterats vid så låga doser som 7,5 mg/vecka.

Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.

Hud och subkutan vävnad

Allvarliga och ibland dödliga **hudreaktioner** som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) har rapporterats efter engångs- eller kontinuerlig administrering av metotrexat.

Ljuskänslighet

Ljuskänslighet som manifesteras av reaktioner med kraftiga solskador har observerats hos vissa personer som tar metotrexat (se avsnitt 4.8). Exponering för kraftigt solljus eller Uvstrålning ska undvikas, såvida det inte är medicinskt indicerat. Patienterna ska använda lämpligt solskydd för att skydda sig mot starkt solljus.

Psoriasislesioner kan förvärras av **UV-strålning** vid samtidig behandling med metotrexat. Strålningsinducerad dermatit och solskador kan återkomma under behandling med metotrexat (så kallad "recall"-reaktion).

Immunsystemet

Under metotrexatbehandling kan **opportunistiska infektioner** uppkomma, inklusive *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, som kan vara dödliga. Om en patient har lungsymtom måste risken för *pneumocystis jirovecii*-pneumoni beaktas.

Beroende på den eventuella effekten på immunsystemet kan metotrexat försämra svaret på **vaccinationer** och påverka resultatet av immunologiska tester (för bedömning av immunreaktionen).

Vaccinationer som ges under metotrexatbehandling kan vara utan effekt.

På grund av den ökade infektionsrisken ska **vaccination med levande vaccin** inte utföras under metotrexatbehandling.

Neoplasier

Hos patienter med snabbväxande tumörer kan metotrexat, liksom andra cytostatika, inducera **tumörlyssyndrom**. Lämpliga stödjande åtgärder och läkemedelsbehandling kan förhindra eller minska dessa komplikationer.

Malignt lymfom har rapporterats som en mindre vanlig biverkning under behandling med lågdosmetotrexat. I vissa fall gick sjukdomen tillbaka när behandlingen med metotrexat hade avslutats. Om patienten får lymfom ska metotrexatbehandlingen därför först avbrytas och endast om lymfomet inte går tillbaka ska lämplig behandling sättas in. I en nyligen genomförd studie gick det inte att fastställa att behandling med metotrexat ökar förekomsten av lymfom.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Strålbehandling under behandling med metotrexat kan öka risken för mjukvävnads- eller skelettnekros.

Tillskott av folsyra

Folatbrist kan öka toxiciteten av metotrexat (se avsnitt 4.5).

Folsyra eller folinsyra kan minska toxiciteten av metotrexat (gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och ökade leverenzymvärden).

Innan patienten tar folsyra rekommenderas analys av vitamin B₁₂-värdena, eftersom folsyra kan dölja brist på vitamin B₁₂, särskilt hos vuxna personer över 50 år.

Rekommenderad uppföljning och säkerhetsåtgärder

Följande analyser ska utföras **före behandlingen**:

- komplett blodstatus med differentialräkning
- leverenzymmer (ALAT [GPT], ASAT [GOT], ALP)
- bilirubin
- serumalbumin
- test av renal retention (vid behov med kreatininclearance)
- serologi för hepatit (A, B, C)
- vid behov test för att utesluta tuberkulos, samt toraxröntgen.

Lungfunktionstest kan vara till hjälp vid misstänkt lungsjukdom (t.ex. interstitiell pneumoni) eller om det finns relevanta referensvärden från den första undersökningen.

Regelbundna **kontroller av metotrexatkoncentrationen i serum** är nödvändiga och beroende av använd dos och behandlingsprotokoll, särskilt under och efter behandling med högdosmetotrexat (se även avsnitt 4.9). Genom att anpassa dosen metotrexat och sätta in lämpliga rescue-åtgärder kan toxicitet och mortalitet orsakat av metotrexatbehandlingen reduceras betydligt.

Patienter med vätska i lungsäcken, ascites, ocklusion i magtarmkanalen, dehydrering, minskat pH i urinen, nedsatt njurfunktion, eller som tidigare behandlats med cisplatin, löper särskilt stor risk att utveckla förhöjda metotrexatnivåer eller långsamt sjunkande metotrexatnivåer. Dessa patienter måste stå under strikt övervakning. Hos vissa patienter kan metotrexatutsöndringen vara fördröjd utan någon av dessa orsaker. Det är viktigt att dessa patienter upptäcks inom 48 timmar efter behandlingen eftersom toxiciteten av metotrexat annars kan vara irreversibel.

Under behandling med metotrexat **måste blodkroppsräkning**, med trombocyter och leukocyter, **utföras kontinuerligt** (från dagligen till en gång i veckan).

Före insättning av kombinationsbehandling som inkluderar metotrexat i höga doser ska leukocyt- och trombocytvärdena ligga över de minimivärden som anges i relevant behandlingsprotokoll (leukocyter 1 000 till 1 500/μl, trombocyter 50 000 till 100 000/μl).

Dalvärden för cirkulerande leukocyter, neutrofiler och trombocyter nås oftast mellan 5 och 13 dagar efter intravenös administrering av metotrexat (med återhämnning efter 14 till 28 dagar). Leukocyter och neutrofiler kan ibland ha två dalvärden, det första efter 4-7 dagar och det andra efter 12-21 dagar, följt av återhämtning.

Test av lever- och njurfunktion samt **urinalanalys** ska göras regelbundet.

Behandling ska inte initieras samt ska avbrytas om ihållande eller signifikanta avvikelser observeras i leverfunktionstester, andra icke-invasiva leverfibrosundersökningar eller leverbiopsier.

Tillfälliga förhöjningar av transaminaser på upp till två eller tre gånger det övre referensvärdet har rapporterats hos 13–20 % av patienterna. Ihållande förhöjning av leverenzymvärden och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på svår levertoxicitet. Om förhöjningen av leverenzymvärdena kvarstår ska dosreduktion eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Avvikelser i leverfunktionstesterna förekommer inte nödvändigtvis före histologiska förändringar, fibros eller, mer sällan, levercirros. I vissa cirrosfall är transaminasvärdena normala. Därför ska icke-invasiva diagnostiska metoder för övervakning av leverns tillstånd övervägas utöver leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas individuellt, med beaktande av patientens övriga

sjukdomar, anamnes och riskerna som förknippas med biopsi. Riskfaktorer för levertoxicitet innefattar tidigare hög alkoholkonsumtion, ihållande förhöjningar av leverenzymvärden, tidigare leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjeanamnesen, diabetes mellitus, fetma eller tidigare exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier samt långvarig metotrexatbehandling.

Andra levertoxiska läkemedelspreparat ska inte ges under metotrexatbehandlingen, såvida det inte är uppenbart nödvändigt. Alkoholkonsumtion ska undvikas (se avsnitten 4.3 och 4.5). Om patienten samtidigt använder andra levertoxiska läkemedel ska leverenzymvärdena följas noggrannare än vanligt.

Större försiktighet än vanligt ska iaktas om patienten har insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har utvecklats under metotrexatbehandling utan någon förhöjning av transaminasvärdena.

Kontroll av kreatinin, urea och elektrolyter rekommenderas dag 2 och 3 för att tidigt kunna diagnostisera en förestående rubbning av metotrexatutsöndringen.

Vid tecken på **nedsatt njurfunktion** (t.ex. kraftiga biverkningar av tidigare metotrexatbehandling eller urinvägsobstruktion) ska kreatininclearance analyseras.

Vid förhöjt kreatininvärde ska dosen minskas. Vid serumkreatininvärden som överstiger 2 mg/dl ska metotrexat inte sättas in. Vid tveksam njurfunktion (t.ex. hos äldre patienter) krävs noggranna kontroller. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som kan minska utsöndringen av metotrexat, orsaka njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som kan leda till hematopoetiska sjukdomar.

Munhåla och farynx ska inspekteras dagligen avseende slemhinneförändringar.

Särskilt strikt övervakning krävs efter tidigare intensiv strålbehandling, vid nedsatt allmäntillstånd eller juvenil eller hög ålder.

Tätare kontroller kan behövas vid insättning av behandlingen, när dosen ändras eller vid tillstånd som medför ökad risk för förhöjda metotrexatnivåer (t.ex. dehydrering, nedsatt njurfunktion, insättning av eller ökad dos av samtidiga läkemedel t.ex. icke-steroida antireumatiska läkemedel).

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbningar och amenorré hos människa under behandling och en kort tid efter utsättning av behandling, vilket påverkar spermatogenesisen och oogenesen under administreringen – effekter som verkar vara reversibla efter utsättning av behandling.

Teratogenicitet – Reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Möjliga effekter på reproduktionen, missfall och kongenitala missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Vid icke-onkologiska indikationer måste graviditet uteslutas innan Ebetrex används. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

Användning till barn och ungdomar

Särskild försiktighet krävs när metotrexat används till barn. Behandlingen ska följa de behandlingsprotokoll som tagits fram specifikt för barn.

Användning till äldre patienter

Särskild försiktighet krävs också för äldre patienter. Patienterna ska undersökas ofta avseende tidiga tecken på toxicitet.

Den kliniska farmakologin för metotrexat vid högre ålder har ännu inte undersökts fullständigt. Metotrexatdosen ska anpassas efter den minskade lever- och njurfunktion som förekommer vid högre ålder. Delvis modifierade behandlingsprotokoll, t.ex. för behandling av ALL, har tagits fram för äldre patienter (från 55 års ålder).

Ebetrex tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Graviditet ska uteslutas innan Ebetrex ges.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

L-asparaginas har antagonistisk effekt på metotrexat vid administrering samtidigt med metotrexat.

Kolestyramin kan öka icke-renal eliminering av metotrexat genom att störa den enterohepatiska cirkulationen.

Samtidig administrering av **erythrocytkoncentrat** och metotrexat kräver särskild övervakning av patienten eftersom eventuell höga serumkoncentrationen av metotrexat under längre tid kan leda till ökad toxicitet.

Samtidig användning av **läkemedel som leder till folatbrist** (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Särskild försiktighet krävs därför även vid redan befintlig folsyrabrist.

Å andra sidan kan samtidig administrering av **läkemedel som innehåller folsyra** liksom **vitaminpreparat som innehåller folsyra eller folsyraderivat** minska effekten av metotrexat.

Hepatotoxiska effekter av metotrexat kan öka vid regelbunden alkoholkonsumtion eller vid administrering av andra hepatotoxiska läkemedel, t.ex. **azatioprin, leflunomid, retinoider** och **sulfasalazin**. Patienter som samtidigt använder hepatotoxiska läkemedel ska övervakas noga. Konsumtion av alkohol ska undvikas under metotrexatbehandling.

I enstaka fall har **kortikosteroider** lett till disseminerad herpes zoster hos patienter som har herpes zoster eller postherpetisk neuralgi och samtidigt använder metotrexat.

Metotrexat i kombination med **leflunomid** kan öka risken för pancytopeni.

Samtidig användning av **merkaptopurin** och metotrexat kan öka plasmakoncentrationen av merkaptopurin och kräva dosjustering vid samtidig användning.

I en djurstudie ledde **icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive salicylsyra**, till minskad tubulär utsöndring av metotrexat och därmed till ökad toxicitet på grund av förhöjda metotrexatnivåer. NSAID och lågdosmetotrexat ska därför endast användas samtidigt med försiktighet.

I kliniska studier där NSAID och salicylsyra gavs samtidigt med metotrexat till patienter med reumatoid artrit observerades emellertid ingen ökad biverkningsfrekvens. Behandling av reumatoid artrit med sådana läkemedel kan fortsättas under metotrexatbehandling i låg dos men endast under strikt medicinsk övervakning.

Allvarliga biverkningar, även dödsfall, såsom oväntad kraftig benmargssuppression, aplastisk anemi och gastrointestinal toxicitet, har rapporterats vid samtidig användning av NSAID och metotrexat i höga doser.

Om patienten har riskfaktorer såsom tveksam njurfunktion rekommenderas inte samtidig behandling med NSAID och metotrexat.

Samtidig användning av metotrexat och **basbehandlingar** (t.ex. gulföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) har inte studerats och en förhöjd metotrexatotoxicitet kan inte uteslutas.

Metotrexat i kombination med **sulfasalazin** kan förstärka effekten av metotrexat eftersom sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen. Detta kan leda till ökad risk för biverkningar, dock har detta i ett flertal studier endast observerats hos enskilda patienter.

Orala antibiotika som tetracykliner, kloramfenikol och ej absorberbara bredspektrumantibiotika kan minska tarmabsorptionen av metotrexat eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran och den bakteriella metabolismen av metotrexat.

Penicilliner och sulfonamider kan i enskilda fall minska renal clearance av metotrexat, vilket kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av metotrexat och samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Den tubulära utsöndringen i njurarna minskas av **ciprofloxacin**. Om metotrexat används samtidigt med detta läkemedel ska patienten övervakas nog.

Pyrimetamin eller **trimetoprim-sulfametoxazol (kotrimoxazol)** i kombination med metotrexat kan orsaka pancytopeni, sannolikt genom additiv hämning av dihydrofolsyrareduktas på grund av dessa substanser och metotrexat (angående interaktioner mellan sulfonamider och metotrexat, se ovan).

Samtidig administrering av **protonpumpshämmare** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leda till fördröjd eller hämmad renal eliminering av metotrexat och därmed till ökade plasmanivåer med kliniska tecken och symtom på metotrexatotoxicitet. Särskild försiktighet krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Metotrexat kan minska clearance av **teofyllin**. Regelbundna kontroller av teofyllinnivån i plasma är därför nödvändiga vid användning samtidigt med metotrexat.

Följande läkemedel kan öka biotillgängligheten för metotrexat (indirekt dosökning) och öka dess toxicitet på grund av **bortträngning av metotrexat från plasmaproteiners bindningsställe**: amidopyrin-derivat, para-aminobensoesyra, barbiturater, doxorubicin, p-piller, fenylobutazon, fenytoin, probenecid, salicylater, sulfonamider, tetracykliner, lugnande medel, sylfonylurea, penicilliner, pristnamycin och kloramfenikol. Samtidig användning av metotrexat ska därför övervakas nog.

Följande läkemedel kan orsaka **minskad tubulär utsöndring** och därmed ökad toxicitet av metotrexat, särskilt vid låg dos: para-aminohippursyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, probenecid, salicylater, sulfonamider och andra svaga organiska syror. Samtidig användning av metotrexat ska därför övervakas nog.

Under **(för-)behandling med läkemedel som kan orsaka biverkningar på benmärgen** (t.ex. amidopyrinderivat, kloramfenikol, fenytoin, pyrimetamin, sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, cytostatika), måste risken för allvarliga hematopoetiska störningar på grund av behandling med metotrexat beaktas.

Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Benmargssuppression och minskade folatnivåer har förekommit vid samtidig administrering av **triamteren** och metotrexat.

Levande vacciner ska inte ges under behandling med metotrexat (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av **levetiracetam** och metotrexat har minskat clearance av metotrexat och lett till ökad eller förlängd koncentration av metotrexat i blodet till potentiellt toxiska nivåer. Metotrexat- och levetiracetamkoncentrationen i blodet ska övervakas noga hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

Användningen av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression och stomatit samt ökad allvarlig, oförutsebar neurotoxicitet vid intratekal administrering. Denna effekt kan visserligen reduceras genom administrering av kalciumfolinat, men samtidig användning av kväveoxid och metotrexat ska ändå undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter avslutad behandling ska medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen. Ultraljudsundersökning ska genomföras för att bekräfta att fostret utvecklas normalt. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt 5.3). Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiovaskulära missbildningar, eller missbildningar relaterade till centrala nervsystemet och extremiteter).

Metotrexat är en kraftfull human teratogen, med ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och kongenitala missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 procent av de gravida kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med 22,5 procent hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 procent av levande födda till kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 procent av levande födda till sjukdomsmatchade patienter som behandlats med andra läkemedel än metotrexat.

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas, särskilt vid doser som är vanliga vid onkologiska indikationer.

När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

När metotrexat används vid onkologiska indikationer får det inte administreras under graviditeten och särskilt inte under graviditetens första trimester. Nyttan med behandlingen måste i varje enskilt fall vägas mot den möjliga risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Fertila kvinnor/preventivmetoder för kvinnor.

Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Före behandlingsstart måste kvinnor i fertil ålder informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen ska graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män:

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern

varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad.

Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under den manliga patientens behandling och i minst 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Amning:

Metotrexat utsöndras i bröstmjölks i sådana koncentrationer att det finns en risk för påverkan på barnet som ammas och amning är kontraindicerad under behandlingen (se avsnitt 4.3). Om behandling under amningsperioden övervägs måste amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet:

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling. Metotrexat kan vara genotoxiskt vid högre doser, och kvinnor som planerar att bli gravida bör vid onkologiska indikationer vända sig till ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt före behandlingen, medan män bör söka råd om möjligheten till spermakonsivering före behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom centralnervösa reaktioner kan förekomma under behandling med metotrexat, t.ex. trötthet och yrsel, kan förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner vara nedsatt i enstaka fall. Detta gäller i än högre grad i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas incidens och svårighetsgrad är beroende av metotrexatdos, administreringssätt och behandlingsduration. Eftersom allvarliga biverkningar kan förekomma även vid låga doser och när som helst under behandlingen är regelbundna läkarkontroller med täta intervall nödvändiga. De flesta biverkningarna är reversibla om de upptäcks tidigt.

I mycket sällsynta fall kan dock vissa av de allvarliga biverkningar som redovisas nedan resultera i plötsliga dödsfall.

Om biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas, beroende på svårighetsgrad och intensitet, och lämpliga åtgärder ska sättas in (se avsnitt 4.9). Om behandlingen med metotrexat återupptas ska det göras med försiktighet, efter noggrann utvärdering av behovet av behandling och med ökad uppmärksamhet på eventuellt återkommande biverkningar.

Myelosuppression och mukosit är de vanligaste dosbegränsande toxiciteterna. Svårighetsgraden beror på dosen, administreringssättet och behandlingens varaktighet. Mukosit visar sig cirka 3-7 dagar efter användning av metotrexat, medan leukopeni och trombocytopeni visar sig efter 5-13 dagar. Myelosuppression och mukosit går oftast tillbaka inom 14 dagar hos patienter med opåverkade elimineringsmekanismer.

De biverkningar som oftast rapporteras är trombocytopeni, leukopeni, huvudvärk, vertigo, hosta, aptitförlust, diarré, buksmärta, illamående, kräkningar, ulcerös stomatit (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat), förhöjda leverenzymerna och förhöjt bilirubin, alopeci, sänkt kreatininclearance, trötthet och sjukdomskänsla.

Ulcerös stomatit är oftast det första tecknet på toxicitet.

Biverkningarna i tabellen är uppräknade efter frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$; $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Ytterligare detaljer ges i nedanstående tabell.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Herpes zoster	Opportunistiska infektioner som kan vara dödliga	Sepsis (även dödlig)	Herpes simplex-hepatit, kryptokockos, histoplasmos, cytomegalovirusinfektion inkl. pneumoni, disseminerad herpes simplex, nokardios, <i>pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni*	Pneumoni, reaktivering av hepatit B-infektion, förvärrad hepatit C-infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)			Malignt lymfom*			
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, leukopeni	Anemi, pancytopeni, myelosuppression, agranulocytos		Megaloblastanemi	Aplastisk anemi, eosinofili, neutropeni, lymfadenopati (delvis reversibel), lymfoproliferativa rubbningar (se "beskrivning" nedan) (delvis reversibla)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion till anafylaktisk chock, immunsuppression		Hypogammaglobulinemi	
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			
Psykiska störningar			Depression	Humörsvängningar, övergående perceptionsstörningar		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, vertigo	Dåsighet, parestesi	Hemipares, förvirrings-tillstånd	Pares, talrubbingar inkl. dysartri och afasi, leukoencefalopati	Myasteni och smärta i extremiteterna, dysgeusi (metallsmak), akut aseptisk meningit, meningism (paralys, kräkningar), kranialnervssyndrom, parestesi/hypestesi	Neurotoxici- et, araknoidit, paraplegi, stupor, ataxi, demens, ökat CSV- tryck
Ögon		Konjunktivit		Synned-sättning (delvis svår), allvarlig retinalvenstrombos	Periorbitalt ödem, blefarit, epifora, fotofobi, övergående blindhet, synförlust	
Hjärtat					Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad	
Blodkär			Vaskulit, allergisk vaskulit	Hypotension, trombo-emboliska händelser (inklusive arteriell trombos och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Lungkomplikationer pga interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall (oavsett dos och duration av metotrexat-behandling).	Lungfibros, pleurautgjutning	Faryngit, andningsstillestånd, lungemboli	Kronisk interstitiell lungsjukdom, astmaliknande reaktioner med hosta, dyspné och patologiska lungfunktionstester	Pulmonell alveolär blödning**, bröstsmärtor, hypoxi

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Minskad aptit, diarré (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat), buksmärta, illamående, kräkningar, ulcerös stomatit (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat)		Gastrointestinala sår och blödningar, pankreatit.	Enterit, gingivit melenä	Hematemes	Icke-infektiös peritonit, tarmperforation, glossit

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymerna (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaliskt fosfat och bilirubin).		Hepatotoxitet, hepatisk steatos, kronisk leverfibros och cirros, minskat serumalbumin	Akut hepatit	Akut levernekros, akut levernedbrytning, leversvikt	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Exantem, erytem, klåda, sår i huden	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)*, liksom svårt toxiskt fenomen; herpetiforma hudutslag, urtikaria, ökad hudpigmentering, knutor, försämrad sårhäkning, Ljuskänslighet, reaktioner	Akne, petekier, ekkymos, erythema multiforme, erytematöst utslag, ökad pigmentering i naglarna, onykolys	Furunkulos, telangiektasier, akut paronyki	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), dermatit, hudexfoliation/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi, myalgi, osteoporos	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar	Minskad kreatininclearance		Nefropati, njursvikt, cystit med ulceration (eventuellt med hematuri), miktionsstörningar, dysuri, oliguri, anuri.	Hyperurikemi, förhöjt urea och kreatinin i serum, azotemi	Hematuri, proteinuri	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Fostermissbildningar	Missfall	Fosterdöd	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginalsår och -inflammation	Tillfällig oligospermi, tillfälliga menstruationsrubbningar	Nedsatt oogenes/spermatogenes*, infertilitet*, störd menstruationscykel, nedsatt libido, impotens, vaginalflytning, gynekomasti	Urogenital dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, sjukdomskänsla		Pyrexia			Frossa, ödem

* För information om allvarliga biverkningar, se avsnitt 4.4

** Har rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och sammanhörande indikationer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Fall av överdosering har rapporterats, ibland dödlig, på grund av att patienten felaktigt tagit oralt metotrexat dagligen i stället för en gång i veckan. I dessa fall rapporterades oftast hematologiska och gastrointestinala symtom.

Symtomen omfattar t.ex. leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mukosit, stomatit, sår i munnen, illamående, kräkningar samt gastrointestinala sår och blödningar. I vissa fall fanns det inga tecken på intoxikation.

Det finns även rapporter om dödsfall efter överdosering. I dessa fall har också sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi rapporterats.

Behandling vid överdosering

Kalciumfolinat är den specifika antidot som används för att förebygga och behandla de toxiska biverkningarna av metotrexat.

Vid minskat leukocytantal efter behandling med lågdosmetotrexat kan t.ex. 6-12 mg kalciumfolinat injiceras omedelbart i.v. eller i.m., följt av samma dos flera gånger (minst 4 gånger) med 3-6 timmars intervall.

Effekten av kalciumfolinat avtar ju längre tid som går mellan administrering av metotrexat och kalciumfolinat. För att bestämma optimal dos och duration för kalciumfolinat måste metotrexatnivåerna i serum följas noga.

Vid fall av massiv överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen behövas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli.

Om intoxikation orsakas av en betydligt fördröjd eliminering (metotrexatnivåer i serum) t.ex. till följd av akut njursvikt, kan hemodialys och/eller hemoperfusion övervägas.

Effektiv clearance av metotrexat har uppnåtts genom hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

Varken vanlig hemodialys eller peritonealdialys har lett till förbättrad eliminering av metotrexat.

Hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit eller psoriasis vulgaris kan administrering av folsyra eller folsyra minska toxiciteten av metotrexat (symptom i magtarmkanalen, inflammation i munslemhinnan, håravfall och ökning av leverenzymmer), se avsnitt 4.5. Innan folsyra preparat används rekommenderas mätning av vitamin B₁₂-nivåer, eftersom folsyra kan maskera vitamin B₁₂-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod L04AX03

Antimetaboliter, folsyraanaloger, ATC-kod L01BA01

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör den grupp av cytotoxiska läkemedel som är kända som antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar därigenom DNA-syntesen. Det är ännu inte klarlagt om effekten hos metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit och kronisk polyartrit beror på en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv effekt och i vilken utsträckning en metotrexatinducerad ökning av den extracellulära adenosinkoncentrationen vid det inflammerade stället bidrar till dessa effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas metotrexat från magtarmkanalen. När det administreras i låga doser (7,5 mg/m² till 80 mg/m² kroppsytan) har metotrexat en genomsnittlig biotillgänglighet på c:a 70 % även om betydande inter- och intra-individuella variationer är möjliga (25-100 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1-2 timmar. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering uppvisade liknande biotillgänglighet. Omkring 50 % av metotrexat binds till serumproteiner. Vid distributionen till kroppsvävnader kan höga koncentrationer uppmätas speciellt i lever, njurar och mjälte i form av polyglutamat, och kvarstå i veckor eller månader. Vid lågdos passerar metotrexat in i likvor i minimala mängder; vid högdos (300 mg/kg kroppsvikt) har koncentrationer på mellan 4 och 7 µg/ml uppmätts i likvor. Halveringstiden är i medeltal 6-7 timmar och uppvisar betydande variation (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme (pleuraexsudat, ascites). Omkring 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroxi-metotrexat.

Utsöndringen sker huvudsakligen i oförändrad form, främst via renal glomerulusfiltration och aktiv sekretion i proximala tubuli. Ca 5-20 % av metotrexat och 1-5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Ett uttalat enterohepatiskt blodflöde finns.

Vid njurinsufficiens är utsöndringen signifikant fördröjd. Det är inte känt om leverinsufficiens ger minskad utsöndring.

Metotrexat passerar placentabarriären hos råttor och apor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Studier av kronisk toxicitet på mus, råttor och hund visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression, och levertoxicitet.

Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råtta, mus och hamster visade inga tecken på karcinogenicitet av metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt kan förväntas hos människa.

Reproduktionseffekter

Teratogena effekter har visats hos fyra arter (råtta, mus, kanin, katt). Hos rhesusapor visades inte några missbildningar relevanta för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Potatisstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-blister förseglad med aluminium.
20, 25, 30, 50 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42850

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-03-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-04-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-18