

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methotrexate Afortas 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 40 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Runda gula tabletter, 6 mm i diameter, platta på båda sidor med runda kanter, med brytskåra på ena sidan, släta på den andra.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Methotrexate Afortas är avsett att användas vid följande indikationer:

Vid reumatologiska och dermatologiska sjukdomar

- Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- Polyartritiska former av aktiv, svår juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos ungdomar och barn från 3 års ålder när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) har varit otillräcklig.
- Svår behandlingsresistent funktionsnedsättande psoriasis som inte svarar tillräckligt på andra terapiformer såsom fototerapi, psoralen och UVA-strålning (PUVA) och retinoider, samt svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.

Vid onkologiska sjukdomar

- Underhållsbehandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn från 3 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Dosering

Reumatologiska och dermatologiska sjukdomar

Viktig varning om dosering av Methotrexate Afortas (metotrexat)

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

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

Förskrivaren ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Dosering och behandlingslängd bestäms individuellt på basis av patientens kliniska bild och tolerabilitet för metotrexat. Behandling av aktiv reumatoid artrit, svår JIA, svår psoriasis och svår psoriasisartrit är en långvarig behandling.

Veckodosen om 25 mg får inte överskridas. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Samtidig behandling med folsyra 5 mg två gånger i veckan (ej på administreringsdagen) kan användas som tilläggsbehandling.

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång i veckan.

Beroende på den enskilda patientens sjukdomsaktivitet och tolerabilitet kan dosen gradvis ökas med 2,5 mg per vecka.

Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4-8 veckor.

När önskat behandlingsresultat har uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Symtomen kan komma tillbaka efter utsättning av behandlingen.

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

Patienter med JIA ska alltid remitteras till reumatolog, specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Den rekommenderade dosen är 10-15 mg/m² kroppsytta (BSA) per vecka. Vid behandlingsresistens kan veckodosen ökas till 20 mg/m² kroppsytta per vecka. Om dosen ökas krävs dock även tätare kontroller.

Dosering till vuxna med svåra former av psoriasis och vuxna med psoriasisartrit

Det rekommenderas att en testdos på 2,5-5 mg administreras en vecka före behandlingsstarten för att tidiga biverkningar ska kunna upptäckas.

Behandlingen kan inledas om lämpliga laboratorietester är normala en vecka senare. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång i veckan. Dosen ska ökas gradvis, men ska i allmänhet inte överskrida 25 mg metotrexat per vecka. Dosen är vanligtvis 10 mg-25 mg en gång i veckan. Doser som överskrider 20 mg per vecka kan vara förknippade med en signifikant ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 4-8 veckor. När önskat behandlingsresultat har uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Onkologiska sjukdomar

Dosering vid akut lymfatisk leukemi

Låga doser metotrexat används som underhållsbehandling vid ALL hos barn som är 3 år och äldre, ungdomar och vuxna i komplicerade behandlingsprotokoll där det kombineras med andra cytostatika. Behandling ska följa aktuella terapiprotokoll.

Allmänt accepterade engångsdoser ligger mellan 20 och 40 mg/m² kroppsytta.

Om metotrexat ges i kombination med cytostatika ska doseringen bestämmas utifrån eventuell samtidig toxicitet av andra läkemedel.

Högre doser ska ges parenteralt.

Pediatrisk population

Metotrexat ska ges med försiktighet till pediatrika patienter. Behandlingen ska följa gällande officiella behandlingsprotokoll för barn (se avsnitt 4.4).

Dosen baseras i allmänhet på patientens kroppsytta (BSA) och underhållsbehandling ska betraktas som långtidsbehandling.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Dosen till patienter med reumatoid artrit, juvenil artrit, psoriasis och psoriasisartrit ska justeras enligt följande. För onkologisk behandling ska även rekommendationer i offentliga protokoll följas.

Kreatininclearance (ml/min)	% av dosen som ska administreras
> 60	100
30-59	50
< 30	Methotrexate Afortas får inte användas.

Nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Om bilirubinvärdet överstiger 5 mg/dl (85,5 mikromol/l) är metotrexat kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Användning till barn yngre än 3 år rekommenderas inte på grund av otillräckliga data om effekt och säkerhet för denna patientgrupp.

Äldre

En lägre dos ska övervägas till äldre patienter (65 år och över) på grund av den nedsatta lever- och njurfunktionen, samt låga folsyranivåer, som följer av stigande ålder. Dessutom rekommenderas noggranna kontroller av patienterna för att eventuella tidiga tecken på toxicitet ska kunna upptäckas (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 5.2).

Patienter med patologiska vätskeansamlingar (pleurautgjutning, ascites)

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan vara fyra gånger längre än normalt hos patienter med patologiska vätskeansamlingar, kan det bli nödvändigt att reducera dosen och i vissa fall även sätta ut metotrexat (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dosminskningens storlek ska bestämmas från fall till fall.

Administreringssätt

Läkemedlet kan tas med eller utan mat.

Om oral dosering inte har effekt kan byte till parenteral dosering vara indicerat. Detta kan göras med metotrexat som intramuskulär eller subkutan administrering och rekommenderas till patienter med otillräckligt upptag av den orala formen av metotrexat eller patienter som inte tål peroral administrering väl.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt leverfunktion (bilirubin > 5 mg/dl [85,5 mikromol/l], se avsnitt 4.2).
- Alkoholmissbruk.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min, se avsnitt 4.2).
- Redan befintliga blodsjukdomar såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi.
- Nedsatt immunförsvar.
- Svåra, akuta eller kroniska infektioner som tuberkulos eller hiv.
- Stomatit, sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig vaccination med levande vacciner.

Dessutom för icke-onkologiska indikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med reumatologiska eller dermatologiska sjukdomar måste klart och tydligt informeras om att läkemedlet ska tas endast gång i veckan och inte varje dag. Felaktig användning av metotrexat kan leda till allvarliga och till och med dödliga biverkningar. Hälso- och sjukvårdspersonal och patienter måste få tydliga instruktioner.

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

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

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

Patienterna måste följas upp på lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snart som möjligt.

Därför ska metotrexat endast administreras av eller under överinseende av läkare som har kunskaper och erfarenhet av behandling med antimetaboliter.

Särskilt noggrann uppföljning av patienten krävs efter genomgången strålningsbehandling (särskilt av bäckenet), vid försämrad funktion hos det hematopoetiska systemet (t.ex. efter tidigare behandling med strålning eller cytostatika), vid nedsatt allmäntillstånd samt vid hög ålder eller hos mycket små barn.

På grund av risken för svårt toxiska reaktioner eller till och med reaktioner med dödlig utgång, ska patienten informeras utförligt av behandlande läkare om de risker som finns (samt tidiga tecken och symtom på toxicitet) och rekommenderade säkerhetsåtgärder. Patienterna ska informeras om att läkaren omedelbart måste informeras om symtom på överdosering uppkommer och att symtomen på överdosering måste kontrolleras (med regelbundna laboratorietester).

Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

På grund av den långsammare utsöndringen av metotrexat hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dessa patienter behandlas med särskild försiktighet och endast med låga doser metotrexat (se avsnitt 4.2).

Metotrexat ska endast ges med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med signifikant leversjukdom, i synnerhet om denna är/var alkoholrelaterad.

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter behandlingsutsättning som påverkar spermatogenesisen och oogenesisen under perioden då det administreras - effekter som förefaller vara reversibla efter utsättning av behandling.

Teratogenicitet - reproduktiva risker

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Möjliga effekter på reproduktion, missfall och medfödda missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6).

För icke-onkologiska indikationer, måste graviditet uteslutas innan Methotrexate Afortas används. Vid behandling av kvinnor i fertil ålder måste effektiva preventivmedel användas under behandling och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För preventivmedelsrådgivning till män, se avsnitt 4.6.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling inleds eller återupptas efter en återhämtningsperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter, leverenzym, bilirubin, serumalbumin, toraxröntgen och njurfunktionstester. Om kliniskt indicerat ska tuberkulos och hepatit B och C uteslutas.

Under behandling

Testerna nedan måste utföras en gång i veckan de första två veckorna, därefter varannan vecka i en månad, därefter, beroende på leukocyttal och patientens stabilitet, minst en gång i månaden under de följande sex månaderna och därefter minst var tredje månad.

Tätare kontroller ska övervägas om dosen ökas. I synnerhet ska äldre patienter undersökas med korta intervall för upptäckt av tidiga tecken på toxicitet (se avsnitt 4.2).

- Undersökning av munhåla och svalg avseende slemhinneförändringar.
- Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter. Suppression av det hematopoetiska systemet, orsakad av metotrexat, kan inträffa plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid allvarlig sänkning av antalet leukocyter eller trombocyter ska behandlingen omedelbart avbrytas och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna ska uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som kan tyda på infektion till sin läkare. Patienter som samtidigt tar hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska följas upp noga med avseende på blodkroppsräkning och trombocyter.
- Leverfunktionstester
Behandlingen ska inte inledas eller ska avbrytas om det finns bestående eller signifikanta avvikelser i leverfunktionstester, andra icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga ökningar av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13-20 %. Ihållande förhöjning av leverenzymerna och/eller minskning av albumin i blodet kan tyda på allvarlig hepatotoxicitet. I händelse av en ihållande ökning av leverenzymerna bör man överväga att minska dosen eller avbryta behandlingen.

Histologiska förändringar, fibros och mer sällan levercirros kan inte föregås av onormala leverfunktionstester. Det finns fall av cirros där transaminaserna är normala. Därför bör man överväga icke-invasiva diagnostiska metoder för övervakning av leverns tillstånd, utöver leverfunktionstester. Leverbiopsi bör övervägas individuellt med hänsyn till patientens komorbiditeter, sjukdomshistoria och de risker som är förknippade med biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet är bland annat överdriven tidigare alkoholkonsumtion, ihållande förhöjda leverenzymerna, leversjukdom i anamnesen, familjehistoria med ärftliga leversjukdomar, diabetes mellitus, fetma och tidigare kontakt med hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier samt långvarig behandling med metotrexat.

Ytterligare hepatotoxiska läkemedel ska inte ges under behandling med metotrexat om det inte är uppenbart nödvändigt. Alkoholkonsumtion bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noggrannare övervakning av leverenzymerna bör göras hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

Ökad försiktighet bör iakttas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom det under metotrexatbehandling utvecklades levercirros i isolerade fall utan någon förhöjning av transaminaserna.

- Njurfunktionen ska kontrolleras genom njurfunktionstester och urinanalyser. Om serumkreatininvärdena är förhöjda ska dosen reduceras. Om kreatininclearance understiger 30 ml/min ska behandling med metotrexat inte sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Metotrexatbehandling med måttligt höga och höga doser ska inte sättas in om pH i urin understiger 7,0. Alkalisering av urinen måste testas genom upprepade pH-prover (värden på minst 6,8) under minst de första 24 timmarna efter att administreringen av metotrexat har inletts.

- Undersökning av andningsvägarna - patienterna måste följas upp avseende symtom på nedsatt lungfunktion och lungfunktionstester ska utföras vid behov. Lungrelaterade symtom (särskilt en torr, icke-produktiv hosta) eller icke-specifik pneumoni som debuterar under behandlingen med metotrexat kan vara tecken på potentiellt farliga skador och föranleda behandlingsavbrott och noggranna kontroller. Även om den kliniska bilden är skiftande har patienter med metotrexatorsakad lungsjukdom ofta feber, hosta, dyspné eller hypoxemi. Toraxröntgen måste utföras för att utesluta infektion. Akut eller kronisk interstitiell pneumoni, ofta i samband med blodeosinofili, kan inträffa och dödsfall har rapporterats. Patienterna ska informeras om riskerna för pneumoni och uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid ihållande hosta eller dyspné.

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.

Metotrexat ska sättas ut hos patienter med lungsymtom och omedelbar utredning (med toraxröntgen) ska utföras för att utesluta infektion och tumörer. Om metotrexatorsakad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider sättas in och behandlingen med metotrexat ska inte återupptas.

Lungsymtom kräver en snabb diagnos och behandlingen med metotrexat ska avbrytas. Metotrexatorsakade lungsjukdomar som pneumoni kan inträffa akut och när som helst under behandlingen, de är inte alltid helt reversibla och har redan observerats vid alla doser (även låga doser på 7,5 mg per vecka).

Opportunistiska infektioner kan inträffa under behandling med metotrexat, såsom *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, som kan ha dödlig utgång. Om en patient får lungsymtom ska möjligheten av *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni beaktas.

Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med nedsatt lungfunktion.

Särskild försiktighet krävs också vid förekomst av inaktiva kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) eftersom dessa infektioner eventuellt kan aktiveras.

Nedsatt njurfunktion och patienter med risk för nedsatt njurfunktion

Eftersom metotrexat främst elimineras via njurarna förväntas koncentrationerna öka vid nedsatt njurfunktion, vilket i sin tur kan leda till allvarliga biverkningar.

Om det finns risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. hos äldre personer), ska kontroller göras med tätare intervall. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. NSAID), eller potentiellt kan hämma hematopoesen.

Om riskfaktorer som försämrad njurfunktion föreligger, även lindrig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas inte samtidig administrering av NSAID-preparat. Dehydrering kan också förstärka den toxiska effekten av metotrexat.

(Se kontroll av njurfunktionen).

Immunsystemet

På grund av effekterna på immunsystemet kan metotrexat försämra responsen på vaccinationer och påverka resultaten av immunologiska tester. Vaccination med levande vacciner ska inte utföras under behandling med metotrexat.

Maligna lymfom

Maligna lymfom kan inträffa hos patienter som får låga doser metotrexat. I dessa fall måste behandlingen avbrytas. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytostatikabehandling sättas in.

Pleuraugjutning eller ascites

Pleuraugjutning och ascites ska dräneras innan behandling med metotrexat inleds (se avsnitt 4.2).

Tillstånd som medför dehydrering såsom kräkningar, diarré eller stomatit

Tillstånd som medför dehydrering som t.ex. kräkningar, diarré eller stomatit, kan öka toxiciteten på grund av förhöjda halter av den aktiva substansen. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör.

Det är viktigt att konstatera en eventuell ökning av mängden aktiv substans inom 48 timmar efter behandlingsstarten. I annat fall kan irreversibel toxicitet av metotrexat bli följden.

Diarré och ulcerös stomatit kan vara tecken på toxiska effekter och kräva behandlingsavbrott. I annat fall kan hemorragisk enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa. I händelse av hematemes, svartfärgad avföring eller blod i avföringen måste behandlingen avbrytas.

Tillskott av folsyra

Vid akuta toxiska reaktioner av metotrexat kan patienten behöva behandling med folsyra. Hos patienter med reumatoid artrit eller psoriasis kan tillskott av folsyra eller folinsyra minska de toxiska verkningarna av metotrexat såsom gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymvärden.

Innan folsyrapreparat används rekommenderas mätning av vitamin B12-nivåer eftersom folsyra kan dölja en vitamin B12-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

Vitamintillskott

Vitaminpreparat och andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller derivat av dessa kan minska effekten av metotrexat (se avsnitt 4.2 och 4.5).

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 UV-strålning ska undvikas, såvida det inte är medicinskt indicerat. Patienterna ska använda lämpligt solskydd för att skydda sig mot starkt solljus.

Dermatit och solskador

Strålningsinducerad dermatit och solskador kan återkomma under metotrexatbehandling ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Hudtoxicitet

Allvarliga, ibland dödliga, hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter en eller flera doser metotrexat.

Encefalopati/leukoencefalopati

Eftersom fall av encefalopati/leukoencefalopati har inträffat hos cancerpatienter som behandlas med metotrexat, kan detta inte uteslutas hos patienter som behandlas för andra indikationer än cancer.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för en interaktion mellan NSAID och metotrexat ska beaktas hos patienter som får en låg metotrexatdos, särskilt om patienten har nedsatt njurfunktion. Om kombinationsbehandling behövs ska blodstatus och njurfunktion kontrolleras. Försiktighet ska iakttagas om NSAID och metotrexat administreras inom 24 timmar, eftersom metotrexatnivån i plasma i detta fall kan öka och leda till toxiska effekter. Djurstudier visade att administrering av NSAID, inklusive salicylsyra, resulterade i minskad tubulär utsöndring av metotrexat och därmed ökade dess toxiska effekter. I kliniska prövningar där NSAID och salicylsyra gavs som adjuvans till metotrexat till patienter med reumatoid artrit sågs emellertid ingen ökning av antalet biverkningar. Behandling av reumatoid artrit med sådana läkemedel kan fortsätta under lågdosbehandling med metotrexat, men endast under noggrann medicinsk övervakning.

Patienter som tar potentiellt hepatotoxiska läkemedel under metotrexatbehandling (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin och retinoider) ska följas upp noggrant med avseende på eventuellt ökad levertoxicitet. Alkoholkonsumtion måste undvikas under behandling med metotrexat (se avsnitt 4.4). Regelbunden alkoholkonsumtion och administrering av ytterligare levertoxiska läkemedel ökar sannolikheten för levertoxiska biverkningar av metotrexat.

Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel ökar sannolikheten för svåra hematotoxiska biverkningar av metotrexat. Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Det är viktigt att vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat, antikonvulsiva läkemedel (minskad metotrexathalt i blodet) och 5-fluorouracil (ökad halveringstid för 5-fluorouracil).

Salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider, tiaziddiuretika, orala blodsockersänkande medel, doxorubicin och p-aminobensoesyra undantränger metotrexat från serumalbuminbindningen och ökar därmed biotillgängligheten och toxiciteten (indirekt dosökning).

Probenecid och svaga organiska syror kan också minska den tubulära utsöndringen av metotrexat och därmed leda till indirekt dosökning.

Antibiotika, såsom penicillin, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin, kan i enstaka fall minska renalt clearance av metotrexat och leda till ökade koncentrationer av metotrexat i serum, åtföljt av hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Orala antibiotika, såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska upptaget av metotrexat i tarmen eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran eller bakteriemetabolismen.

Om tidigare behandling skett med läkemedel som kan ha biverkningar på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) måste risken för hematopoetiska störningar beaktas.

Samtidig behandling med läkemedel som kan orsaka folsyrabrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Särskild försiktighet måste därför iaktas hos patienter med befintlig folsyrabrist.

Omvänt kan samtidig administrering av läkemedel som innehåller folinsyra eller vitaminpreparat som innehåller folsyra eller derivat försämra effekten av metotrexat.

Kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat genom att sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen. Detta kan medföra en ökad risk för biverkningar, även om detta i flera studier endast observerats hos enstaka patienter.

Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en risk för kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation när denna kombination används.

Användning av dikväveoxid förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolism och ger ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsägbar myelosuppression och stomatit samt ökad allvarlig, oförutsägbar neurotoxicitet vid intratekal administrering. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat ska samtidig användning av dikväveoxid och metotrexat undvikas.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare, t.ex. omeprazol och pantoprazol, kan leda till interaktioner. Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal eliminering av metotrexat. I ett fall, där metotrexat kombinerades med pantoprazol, hämmades den renala elimineringen av metaboliten 7-hydroximetotrexat, med myalgi och frossa som följd.

Användning av prokarbazin under behandling med metotrexat i höga doser ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, drycker med tillsatt koffein, svart te) ska undvikas vid samtidig behandling med metotrexat eftersom effekten av metotrexat kan minska genom den möjliga interaktionen mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorena.

Kombinationsbehandling med metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni.

Särskilt vid ortopedisk kirurgi, där infektionsrisken är hög, måste kombinationsbehandling med metotrexat och immunmodulerande läkemedel ske med försiktighet.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att interferera med den enterohepatiska cirkulationen.

Risken för fördröjd metotrexatclearance ska beaktas vid kombination med andra cytostatiska läkemedel.

Strålbehandling under användning av metotrexat kan öka risken för mjukdels- eller skelettnekros.

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Serumteofyllin ska därför kontrolleras under samtidig behandling med metotrexat.

Samtidig administrering av merkaptopurin och metotrexat kan öka biotillgängligheten för merkaptopurin, möjligen som resultat av hämmad nedbrytning av merkaptopurin.

Med tanke på de eventuella effekterna på immunsystemet kan metotrexat leda till felaktiga vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att bedöma immunreaktionen). Vaccination med levande vacciner ska undvikas under metotrexatbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida under metotrexatbehandling och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter behandling (se avsnitt 4.4). Innan behandlingen inleds måste fertila kvinnor informeras om risken för missbildningar förknippad med metotrexat och graviditet ska med absolut säkerhet uteslutas med lämpliga metoder, t.ex. graviditetstest. Under behandling ska graviditetstester upprepas efter kliniskt behov (t.ex. efter ett avbrott i preventivmedelsanvändning). Kvinnliga patienter med reproduktiv potential måste få rådgivning om förebyggande och planering av graviditet.

Antikonception hos män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Djurstudier har visat att metotrexat är gentoxiskt till en grad som gör att en risk för gentoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data visar inte på en ökad risk för missbildningar eller missfall efter paternell exponering för metotrexat i låg dos (mindre än 30 mg/vecka). För högre doser saknas tillräckliga data för att bedöma risken för missbildningar eller missfall efter paternell exponering.

Som försiktighetsåtgärd rekommenderas sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partner att använda tillförlitlig preventivmetod under behandling av den manliga patienten och i minst 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandling eller i 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). Om graviditet inträffar under behandling med metotrexat och i upp till sex månader därefter ska medicinsk rådgivning ges beträffande risken för biverkningar på barnet på grund av metotrexatbehandlingen. Normal fosterutveckling ska konstateras genom ultraljudsundersökning. 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, kardiovaskulära samt i centrala nervsystemet och i extremiteterna).

Metotrexat är en kraftig human teratogen och medför en ökad risk för spontana aborter, intrauterin tillväxthämning och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontana aborter har rapporterats hos 42,5 % av gravida kvinnor exponerade för metotrexat i låg dos (mindre än 30 mg/vecka), jämfört med en rapporterad incidens på 22,5 % hos sjukdomsmatchade patienter behandlade med läkemedel andra än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 % av levande födselar hos kvinnor exponerade för metotrexat i låg dos (mindre än 30 mg/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 % av levande födselar hos sjukdomsmatchade patienter behandlade med läkemedel andra än metotrexat.

Otillräckliga data är tillgängliga för metotrexatexponering under graviditet över 30 mg/vecka, men högre incidenser av spontana aborter och medfödda missbildningar förväntas, särskilt i doser vanligen använda för onkologiska indikationer.

När behandling med metotrexat har avbrutits före befruktning har normala graviditeter rapporterats. Metotrexat får inte administreras under graviditeten när det används för onkologiska indikationer, särskilt under graviditetens första trimester. I varje enskilt fall måste behandlingsnyttan vägas mot den möjliga risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditeten eller om patienten blir gravid under sådan behandling med metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Eftersom metotrexat utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka toxicitet hos barn som ammas, är behandling kontraindicerad under amning (se avsnitt 4.3). Om behandling är nödvändig under amningsperioden ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan ge nedsatt fertilitet. Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré hos människa. Dessa effekter förefaller i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling. Vid onkologiska indikationer bör alla kvinnor som planerar att bli gravida konsultera ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt redan före behandlingen, och män bör söka råd beträffande möjligheten till spermaförvaring före behandlingsstarten eftersom metotrexat kan vara gentoxiskt i högre doser (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metotrexat har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom centralnervösa symtom som trötthet, yrsel och dåsighet kan förekomma under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I allmänhet anses biverkningarnas incidens och svårighetsgrad vara dosrelaterade.

Vid cancerbehandling är benmärgshämning och mukosit de vanligaste dosbegränsande biverkningarna av metotrexat. Reaktionernas svårighetsgrad beror på dosen samt hur och hur länge metotrexat administreras. Mukosit uppträder i allmänhet 3 till 7 dagar efter administreringen av metotrexat, leukopeni och trombocytopeni några dagar senare. Hos patienter med normala elimineringsmekanismer är benmärgshämning och mukosit generellt reversibla inom 14 till 28 dagar.

De allvarligaste biverkningarna av metotrexat är benmärgshämning, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboemboliska händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De oftast förekommande (mycket vanliga) biverkningarna av metotrexat är gastrointestinala besvär (t.ex. stomatit, dyspepsi, buksmärta, illamående, aptitförlust) och avvikande leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), bilirubin och alkaliskt fosfatas). Andra ofta förekommande (vanliga) biverkningar är leukopeni, anemi, trombopeni, huvudvärk, trötthet, dåsighet, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerad med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

Biverkningarnas förekomst och svårighetsgrad beror på dosen metotrexat och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid låga doser måste dock behandlande läkare följa upp patienterna noga (se avsnitt 4.4).

De flesta biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Om biverkningar upptäcks ska antingen dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga motåtgärder vidtas (se avsnitt 4.9).

Metotrexat ska endast återinsättas med största försiktighet, efter noggrant övervägande av behandlingsbehovet och med ökad kontroll avseende eventuellt återkommande biverkningar.

Tabell över biverkningar

Frekvenserna som anges i tabellen följer MedDRA-konventionen:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	-	Infektioner	Opportunistiska infektioner (ibland med dödlig utgång)	Herpes zoster	Sepsis Cytomegalovirus-inducerade infektioner	Nocardia-infektion Histoplasma- och Cryptococcus-svampinfektion, disseminerad herpes simplex-infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	-	-	Lymfom ¹	-	-	-
Blodet och lymfsystemet	-	Leukocytopeni, trombocytopeni, anemi	Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska sjukdomar	Megaloblastisk anemi	Benmärgsdepression (allvarligt förlopp), aplastisk anemi, lymfoproliferativa sjukdomar ² , eosinofili, neutropeni, lymfadenopati	Blödningar
Immunsystemet	-	-	Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, feber, frossa	-	Immunsuppression, allergisk vaskulit (allvarligt toxiskt symtom), hypogammaglobulinemi	-
Metabolism och nutrition	-	-	Diabetes mellitus	-	-	-
Psykiatriska tillstånd	-	-	Depression	Humörsvängningar	Sömnlöshet	-
Centrala och perifera nervsystemet	-	Huvudvärk, trötthet, dåsig	Kramper, svindel, förvirring	Hemipares, pares	Cerebralt ödem, akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar), letargi, övergående subtilt kognitiv	Encefalopati/leukoencefalopati

					dysfunktion, psykoser, afasi, smärta, muskelasteni, parestesi/hypestesi, smakförändringar (metallsmak), irritation, dysartri, ovanliga kraniella förmimmelser, tinnitus	
Ögon	-	-	-	Svåra synstörningar	Retinopati, konjunktivit	-
Hjärtat	-	-	-	Perikardit, perikardiell effusion, perikardiell tamponad	-	-
Blodkärl	-	-	-	Tromboemboliska reaktioner (t.ex. arteriell och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos i benet, retinal ventrombos, lungemboli), hypotoni	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell alveolit/pneumoni (kan vara dödlig)	Lungfibros	Respiratorisk parafys, bronkialastmaliknande reaktioner såsom hosta, dyspné och patologiska förändringar på lungfunktionstester, faryngit	Pneumocystis jiroveci-pneumoni och andra lunginfektioner, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, pleuraavgjutning	Pulmonell alveolär blödning ³
Magtarmkanalen	Aptitförlust, illamående, kräkningar, buksmärta, inflammation och ulceration i slemhinnorna i munhåla och svalg, stomatit, dyspepsi	Diarré	Ulceration och blödning i mag-tarmkanalen	Pankreatit, enterit, malabsorption, melena, gingivit	Toxisk megakolon, hematemes	-
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymvärden (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaliskt fosfat och bilirubin)	-	Leversteatos, fibros och cirros, sänkt serumalbumin	Akut hepatit och levertoxicitet	Akut leverdegeneration, leversvikt, reaktivering av kronisk hepatit	Hepatit och leversvikt ⁴

Hud och subkutan vävnad	-	Erytem, exantem, pruritus	Allvarliga toxiska manifestationer: vaskulit, herpetiforma huderuptioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökning av reumatiska noduli, smärtsamma erosioner i psoriasisplack, ljuskänslighetsreaktioner, ökad hudpigmentering, håravfall, försämrad sårhäkning, urtikaria	Ökade pigmentförändringar på naglarna, onykolys, akne, petekier, blåmärken, erythema multiforme, kutana erytematösa eruptioner, psoriasisleSIONER kan förvärras vid samtidig UV-behandling, strålningsdermatit och solskador kan återkomma ("recalled")	Akut paronyki, furunkulos, telangiektasi, hidradenit	Hudexfoliering/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	-	-	Osteoporos, artralgi, myalgi	Stressfraktur	-	Osteonekros i käken (sekundär till lymfoproliferativa sjukdomar)
Njurar och urinvägar	-	-	Nefropati, inflammation och ulceration i urinblåsan (eventuellt med hematuri), dysuri	Njursvikt, oliguri, anuri, azotemi	Proteinuri	-
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	-	-	Vaginal inflammation och ulceration	Oligospermi, menstruationsstörning	Infertilitet, förlust av libido, impotens, vaginalflytning, gynekomasti	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	-	-	-	-	Feber	Ödem

¹ Kan vara reversibelt - se avsnitt 4.4.

² Lymfom/lymfoproliferativa sjukdomar: det har förekommit rapporter om enstaka fall av lymfom och andra lymfoproliferativa sjukdomar som klingade av i ett antal fall efter avslutad behandling med metotrexat.

³ Har rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och sammanhörande indikationer.

⁴ Se anmärkning om leverbiopsi i avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn och ungdomar förväntas vara desamma som hos vuxna.

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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Symtomen efter oral överdosering drabbar främst de hematopoetiska och gastrointestinala systemen. Symtomen är leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgssuppression, mukositis, stomatit, oral ulceration, illamående, kräkningar, gastrointestinal ulceration och blödning. Fall av överdosering har rapporterats, ibland dödliga, 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.

Det finns rapporter om dödsfall på grund av sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Behandling av överdos

Kalciumfolinat är en specifik antidot som neutraliserar de toxiska biverkningarna av metotrexat. Vid oavsiktlig överdosering ska samma dos av kalciumfolinat eller högre än den tillförda metotrexatdosen ges intravenöst eller intramuskulärt inom en timme. Doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

Vid kraftig överdosering kan vätsketillförsel och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats påskynda elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX03.
Antimetaboliter, folsyra och analoger, ATC-kod: L01BA01.

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som, i egenskap av antimetabolit, tillhör klassen cytotoxiska aktiva substanser. Det utövar sin verkan genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar därmed DNA-syntesen.

Det har ännu inte gått att klarlägga om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit och kronisk polyartrit beror på en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv verkan, eller i vilken utsträckning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid de inflammerade ställena bidrar till denna effekt.

Snabbt prolifererande vävnad såsom maligna celler, benmärg, fetala celler, hudepitel och slemhinna är generellt känsligare för verkan av metotrexat. Cellproliferationen är vanligen större i maligna tumörer än i normal vävnad och metotrexat kan därför utöva en oförminskad effekt på den maligna vävnadens tillväxt, utan att orsaka irreversibla skador på normal vävnad.

Vid psoriasis är cellproliferationen i epitelet betydligt ökad jämfört med i normal hud. Denna skillnad i proliferationshastighet är utgångspunkten för användning av metotrexat vid särskilt svår generaliserad behandlingsresistent psoriasis och psoriasisartrit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid administrering i låga doser ($7,5 \text{ mg/m}^2$ till 80 mg/m^2 kroppsytan), är den genomsnittliga biotillgängligheten för metotrexat cirka 70 %, men avsevärda skillnader hos samma individ och mellan olika individer kan förekomma.

(25-100 %). Maximala serumkoncentrationer uppnås inom 1-2 timmar. Vid doser över 30 mg/m² blir absorptionen mättad.

Distribution

Metotrexat är till cirka 50 % bundet till serumproteiner. Efter distribution ansamlas det främst i levern, njurarna och mjälten i form av polyglutamater, som kan finnas kvar i veckor eller månader.

Genomsnittlig terminal halveringstid är 6-7 timmar, med avsevärda variationer (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas upp till fyra gånger hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker främst i oförändrad form genom glomerulär filtration och aktiv utsöndring i proximala njurtubuli.

Cirka 5-20 % av metotrexat och 1-5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

Vid nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Det är inte känt om nedsatt leverfunktion leder till nedsatt eliminering.

Metotrexat passerar placentabarriären hos råtta och apa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Studier av kronisk toxicitet hos mus, råtta 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 någon karcinogen potential hos metotrexat. Metotrexat indicerar gen- och kromosommutationer *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt hos människa misstänks.

Reproduktionstoxikologi

Teratogena effekter har observerats hos fyra arter (råtta, mus, kanin och katt). Hos rhesusapor inträffade inte några missbildningar jämförbara med dem som ses hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (E524)
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/PVC/PVDC-blister: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

Alla som hanterar metotrexat ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdare använda engångshandskar när de hanterar metotrexat.

Kontakt med hud och slemhinnor måste undvikas. Om metotrexat kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera metotrexat.

Föräldrar, vårdare och patienter ska uppmanas att förvara metotrexat utom räckhåll för barn, helst i ett låst skåp.

Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Normala försiktighetsåtgärder för hantering av cytostatika ska följas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65530

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-03-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-30