

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methotrexate Orion Pharma 2,5 mg tabletter

Methotrexate Orion Pharma 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Methotrexate Orion Pharma 2,5 mg tabletter:

En tablett innehåller metotrexatdinatrium motsvarande 2,5 mg metotrexat (vattenfri).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 77,8 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Methotrexate Orion Pharma 10 mg tabletter:

En tablett innehåller metotrexatdinatrium motsvarande 10 mg metotrexat (vattenfri).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 311,2 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Methotrexate Orion Pharma 2,5 mg tabletter:

Gul, rund, odragerad platt tablett, med brytskåra och märkt med ORN 57 på den ena sidan, diameter 6 mm.

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

Methotrexate Orion Pharma 10 mg tabletter:

Gul, kapselformad, konvex, odragerad tablett, märkt med ORN 59 på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan, längd 14 mm och bredd 6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- *Antireumatikum:* Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- *Antipsoriatikum:* Svår terapiresistent handikappande psoriasis, som inte svarar adekvat på andra terapiformer såsom ljusterapi, PUVA, och retinoider, samt svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.
- *Cytostatikum:* Underhållsbehandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 3 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

Viktig varning avseende dosering av Methotrexate Orion Pharma (metotrexat):

Vid behandling av reumatiska sjukdomar, psoriasis eller svår psoriasisartrit **får Methotrexate Orion Pharma (metotrexat) endast tas en gång i veckan**. Felaktig dosering av Methotrexate Orion Pharma (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 regimen med administrering en gång i veckan.

Det måste tydligt förklaras för patienten att Methotrexate Orion Pharma **endast ska tas en gång per vecka** vid behandling av reumatiska sjukdomar, psoriasis eller svår psoriasisartrit. Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Elimineringen av metotrexat är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall, att metotrexatbehandlingen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Reumatoid artrit

Vanlig dos är 7,5–15 mg en gång per vecka. Dosen kan justeras gradvis för att uppnå ett optimalt svar, men en total veckodos på 25 mg ska inte överskridas. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till signifikant ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Dosen ska sedan sänkas till lägsta möjliga effektiva dos vilket i de flesta fall uppnås inom 6 veckor.

Psoriasis

Det rekommenderas att patienten ges en testdos på 2,5–5,0 mg före behandlingen påbörjas för att utesluta oväntade toxiska effekter. Om lämpliga laboratorietester är normala efter en vecka kan behandlingen påbörjas. Vanlig dos är 7,5–15 mg en gång per vecka. Om nödvändigt kan den totala veckodosen ökas upp till 25 mg. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till signifikant ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Dosen ska därefter sänkas till den lägsta effektiva dosen i enlighet med terapeutiskt svar, vilket i de flesta fall uppnås inom 4 till 8 veckor.

Patienten ska informeras om riskerna som finns och läkaren ska vara särskilt uppmärksam på förekomst av levertoxicitet genom att utföra leverfunktionstester före behandlingen med metotrexat påbörjas, och upprepa dessa under behandlingen som beskrivet i avsnitt 4.4 under ”Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder”. Målet med behandlingen ska vara att sänka dosen till lägsta möjliga med den längsta möjliga viloperioden. Användningen av metotrexat kan tillåta tillbakagång till konventionell topikal behandling vilket ska främjas.

Cytostatikum

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 kroppsytan och ges vanligtvis en gång i veckan.

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

Pediatriisk population

Metotrexat ska ges med försiktighet till pediatriiska patienter. Behandlingen ska följa gällande officiella behandlingsprotokoll för barn. Dosen baseras i allmänhet på patientens kroppsytta och underhållsbehandling ska betraktas som långtidsbehandling.

Användning hos barn under 3 år rekommenderas inte eftersom det inte finns tillräcklig effekt och säkerhetsdata för denna population (se avsnitt 4.4)

Särskilda patientgrupper

Användning hos äldre

Metotrexat ska användas med stor försiktighet hos äldre patienter, en dosreduktion ska övervägas eftersom både lever- och njurfunktion och folsyra depåer minskar med ökande ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dosen bör justeras enligt följande:

Doseringsrekommendationer

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metotrexat får inte användas

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, särskilt om den är orsakad av alkohol. Metotrexat är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites)

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan vara 4 gånger längre än normalt hos patienter med ett tredje distributionsutrymme kan en dosreduktion krävas och i vissa fall kan metotrexatbehandlingen behöva avbrytas (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Observera

Vid övergång från oral till parenteral administrering kan dosen behöva minskas på grund av den varierande biotillgängligheten av metotrexat efter oral administrering.

Tillskott av folsyra eller folinsyra kan övervägas enligt gällande riktlinjer för behandling.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metotrexat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Signifikant försämrad leverfunktion
- Alkoholism
- Signifikant försämrad njurfunktion
- Befintlig blod dyskrasi, såsom benmärgsdepression, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- Svåra akuta eller kroniska infektioner och immunbristsyndrom
- Stomatit, sår i munhålan och kända aktiva gastrointestinala sårjukdomar
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Under metotrexatbehandling får inte samtidig vaccination med levande vaccin utföras.

Dessutom för icke-onkologiska indikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Dosering vid behandling av reumatoid artrit, psoriasis eller svår psoriasisartrit:

Patienterna ska informeras tydligt att vid behandling av reumatoid artrit, psoriasis eller svår psoriasisartrit ska läkemedlet administreras endast en gång i veckan.

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

Förskrivande läkare ska försäkra sig om att patienterna förstår att metotrexat-tabletter endast ska tas en gång i veckan.

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

Varningar

Metotrexat ska bara användas av läkare med erfarenhet av antimetabolisk kemoterapi.

Samtidig administrering med hepatotoxiska och hemotoxiska DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, t ex leflunomid) rekommenderas inte.

På grund av risken för livshotande eller svåra toxiska reaktioner, ska patienten informeras om riskerna och hållas under konstant övervakning av läkaren. Patienter måste följas upp på ett lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snart som möjligt.

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 av 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 (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter behandlingsutsättning, vilket påverkar spermatogenesisen och oogenesen under administreringen – effekter som verkar vara reversibla vid utsatt 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 Methotrexate Orion Pharma 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.

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 - särskild uppmärksamhet ska ägnas tecken på levertoxicitet. Behandling ska inte sättas in, och pågående behandling ska avbrytas, vid tecken på ihållande eller signifikant onormal leverfunktion i tester, andra icke-invasiva utredningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga öknings av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13–20 %. Ihållande ökning av leverenzym och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet. Reducering av dos eller avbrytande av behandling bör övervägas vid ihållande ökning av leverenzym.

Histologiska förändringar, fibros och, mer sällsynt, levercirros föregås inte alltid av avvikande leverfunktionsvärden. Det finns exempel på cirrhos där transaminaser är normala. Utöver leverfunktionstester ska därför icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av levern övervägas. Leverbiopsi ska övervägas individuellt med hänsyn taget till patientens andra sjukdomar, medicinsk historia och riskerna med biopsin. Riskfaktorer för levertoxicitet inkluderar alltför hög alkoholkonsumtion, kvarstående förhöjning av leverenzym, leversjukdom i anamnesen, ärftlig leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Andra levertoxiska läkemedel bör inte ges under behandling med metotrexat om det inte är absolut nödvändigt. Alkoholkonsumtion bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Leverenzym ska övervakas närmare hos patienter som tar andra levertoxiska läkemedel samtidigt.

Ökad försiktighet vid metotrexatbehandling krävs hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har utvecklats utan ökning av transaminaser under metotrexatbehandling.

- 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 högre eller lika med 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 (inklusive 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.

Lungsymptom 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 (inklusive 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 (se avsnitt 4.5).

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 metotrexatbehandling.

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 metotrexatbehandling 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, annars kan irreversibel toxicitet av metotrexat uppstå.

Diarré och ulcerös stomatit kan vara tecken på toxiska effekter och kräver behandlingsavbrott, annars 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 effekterna av metotrexat, såsom gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymvärden.

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

Vitamin tillskott

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.

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.

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hepatotoxiska läkemedel

På grund av metotrexats potentiellt hepatotoxiska effekter så bör ytterligare hepatotoxiska läkemedel inte tas under behandlingen med metotrexat. Om samtidig användning inte kan undvikas ska patienter följas upp noggrant för tecken och symptom på levertoxicitet, inklusive tätare uppföljning av leverenzymerna. Intag av alkohol ska undvikas eller minimeras (se avsnitt 4.4.).

Potentiellt hepatotoxiska läkemedel inkluderar t.ex. retinoider (t.ex. acitretin, tretinoin) azatriopin och leflunomid.

Hematotoxiska läkemedel

Hematotoxiska läkemedel bör inte tas under behandlingen med metotrexat. Om samtidig användning inte kan undvikas ska patienterna följas upp noggrant för tecken och symptom på hematotoxicitet, inklusive noggrann uppföljning av blodkroppar- och trombocytantal (se avsnitt 4.4.).

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. Samtidig administrering av leflunomid ökar risken för pancytopeni.

Vid fall av (för-)behandling med läkemedel som kan ha allvarliga biverkningar på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin); ska man vara uppmärksam på möjligheten för uttalad nedsatt blodbildning. Samtidig administrering av folatantagonister, såsom trimetoprim/sulfametoxazol, har i sällsynta fall rapporterats orsaka en akut megaloblastisk pancytopeni

Läkemedel som påverkar folatnivåerna och folsyrainnehållande vitaminpreparat

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

Användningen av lustgas förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression och stomatit samt ökad allvarlig, oförutsebar neurotoxicitet vid intratekal administrering. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, så ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

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.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska effekten av metotrexat (se avsnitt 4.4.).

Ciklosporin

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

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktioner som kan öka metotrexatnivåerna

Regelbunden kontroll av patienter är nödvändig särskilt då metotrexat administreras samtidigt med läkemedel som reducerar proteinbindningen av metotrexat, eliminationen av metotrexat eller som kan orsaka skador på njurarna. Om samtidig administrering inte kan undvikas, överväg dosjustering av metotrexat. Kontroll av serumnivåerna av metotrexat kan vara användbart.

Probenecid och svaga organiska syror, såsom loopdiuretika och pyrazoler (fenylbutazon) kan minska eliminationen av metotrexat och högre serumkoncentrationer kan antas ge upphov till högre hematologisk toxicitet.

Metotrexat är plasmaproteinbundet och vissa läkemedel såsom orala blodsockersänkande medel, tiaziddiuretika, sulfonamider, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, amidopyrinderivat, doxorubicin, p-aminobensoesyra, vissa antibiotika såsom penicillin (t.ex. amoxicillin), tetracykliner, kloramfenikol, kan minska denna bindning, vilket kan leda till ökad toxicitet vid samtidig användning.

Det finns också en risk för ökad toxicitet när låga doser metotrexat och icke-steroida-anti-inflammatoriska läkemedel eller salicylater kombineras. NSAID kan orsaka leverskador.

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska metotrexatclearance, vilket resulterar i ökad/förlängd koncentration av metotrexat i blodet till potentiellt toxiska nivåer. Blodnivåerna av metotrexat och levetiracetam ska kontrolleras noggrant hos patienter som behandlas samtidigt med dessa två läkemedel.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare som omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner: Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal utsöndring av metotrexat. I kombination med pantoprazol har inhibering av den renala utsöndringen av metaboliten 7-hydroximetotrexat med myalgi och frossa som följd, rapporterats i ett fall.

Penicillin (t.ex. amoxicillin), glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin, kan i enstaka fall minska renalt clearance av metotrexat och leda till ökade serumkoncentrationer av metotrexat, åtföljt av hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Användning av prokarbazin under behandling med metotrexat i höga doser ökar risken för nedsatt njurfunktion. Fördröjd metotrexatclearance ska också has i åtanke vid kombination med andra cytostatiska läkemedel.

Kombinationer som kan minska metotrexatnivåerna

Samtidig användning av enzyminducerande antikonvulsiva (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) kan minska metotrexatexponeringen och hämma dess terapeutiska effekt. Vid samtidig användning ska dosjustering av metotrexat övervägas. Kontroll av serumnivåerna av metotrexat kan vara lämpligt.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att interferera med den enterohepatiska cirkulationen. Om kolestyraminadministrering inte kan undvikas ska doserna av kolestyramin och metotrexat separeras så mycket som möjligt.

Orala antibiotika, som tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika, kan störa den enterohepatiska cirkulationen av metotrexat, genom att hämma den intestinala floran eller hämma den bakteriella metabolismen.

Metotrexats effekt på andra läkemedel

Metotrexat ökar nivåerna av merkaptopurin. Kombinationen av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosjustering.

Man ska vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat och 5-fluorouracil (ökad $t_{1/2}$ för 5-fluorouracil). Om samtidig administrering är nödvändig ska patienten övervakas med avseende på 5-fluorouraciltoxicitet och dosjustering ska övervägas om nödvändigt.

Teofyllin och koffein

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.

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin; teofyllinnivåerna bör övervakas när det används samtidigt med metotrexat.

Infektionsrisk och vaccinationer

Vaccination med levande vaccin hos patienter som får kemoterapeutiska läkemedel kan resultera i svåra och fatala infektioner (se avsnitt 4.3). 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).

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

Strålbehandling

Strålbehandling samtidigt som metotrexat används kan öka risken för mjukdels- eller bennekros (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor /preventivmetoder för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida under behandling med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandlingen 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.

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 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.

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.

Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjölk och kan orsaka toxicitet hos ammande barn. Därför är behandling kontraindicerat under amningsperioden (se avsnitt 4.3). Amning ska därför avbrytas före behandlingen.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenoré. 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

Centralnervösa symtom, såsom trötthet och yrsel, kan uppstå under behandling med metotrexat vilket kan ha mindre eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I allmänhet är frekvens och allvarlighetsgrad på biverkningarna beroende av dos, doseringsfrekvens, administreringsätt samt exponeringens varaktighet.

Vid cancerbehandling är myelosuppression och mukosit de vanligaste dosbegränsande toxiska effekterna av metotrexat. Svårighetsgraden på dessa reaktioner beror på dos, doseringsmetod och behandlingens varaktighet. Mukosit uppträder generellt 3 till 7 dagar efter att behandlingen med metotrexat har startat, leukopeni och trombocytopeni ett par dagar senare. Hos patienter med normala elimineringsmekanismer är myelosuppression och mukosit generellt reversibla inom 14 till 28 dagar.

De allvarligaste biverkningar av metotrexat är benmärgssuppression, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboemboliska händelser, anafylaktisk chock och Steven-Johnsons syndrom.

De mest frekvent förekommande (mycket vanliga) biverkningarna av metotrexat är gastrointestinala besvär (t.ex. stomatit, dyspepsi, magsmärtor, illamående, aptitlöshet) och avvikande leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), bilirubin, alkaliskt fosfatas). Andra ofta förekommande (vanliga) biverkningar är leukopeni, anemi, trombocytopeni, huvudvärk, trötthet, dåsighet, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerat 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.

Tabell över biverkningar

Frekvenser för biverkningarna klassificeras enligt följande: 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)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektioner	Opportunistiska infektioner	Herpes Zoster Sepsis Reaktivering av inaktiv kronisk infektion	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoni	Dödlig sepsis
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Lymfom ¹			
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Trombocytopeni Anemi	Benmärgs-depression Pancytopeni Agranulocytos Hematopoetiska störningar	Megalo-blastisk anemi	Hypogamma-globulinemi Aplastisk anemi Lymfo-proliferativa störningar Neutropeni Lymfadenopati	Eosinofili
Immunsystemet			Reaktioner av anafylaktisk typ Allergiska reaktioner		Immuno-suppression	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			Anafylaktisk chock			
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			
Psykiska störningar			Depression Förvirring	Humör-svängningar	Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel Trötthet Dåsighet	Konvulsioner Vertigo	Hemipares Pares	Cerebralt ödem Akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar) Irritation Afasi Letargi Övergående subtil kognitiv dysfunktion Dysartri Ovanliga kraniella förnimmelser Smärta, muskulär asteni Parestesi/hyp-estesi Smak-förändringar (metallsmak)	Encefalopati/ Leukoencefalopati
Ögon				Svåra synstörningar	Konjunktivit Synnedsättning Retinopati	
Hjärtat				Perikaridell effusion Perikardit Perikardiell tamponad		
Blodkärll			Näsblod	Hypotension, Trombo-embolism	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell alveolit/ pneumonit (kan vara fatal)	Interstitiell lungfibros	Respiratorisk paralys Dyspné Faryngit ² Bronkialastma	Kronisk obstruktiv lungsjukdom Pleurit Torrhosta Pleural effusion	Alveolit Pulmonell alveolär blödning ³
Magtarmkanalen ⁴	Stomatit Anorexi Illamående Kräkning Dyspepsi Buksmärtor	Orala sår Diarré	Gastro-intestinala sår och blödningar	Pankreatit Gingivit Enterit Melena	Toxisk megakolon Hematemes	
Lever och gallvägar	Förhöjt alkaliskt fosfatas och bilirubin Förhöjda transaminas-koncentra-		Cirrhos Fibros och fettdegeneration i levern Sänkt serumalbumin	Levertoxicitet Akut hepatit	Reaktivering av kronisk hepatit Leversvikt	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	tioner (ALAT, ASAT)					
Hud och subkutan vävnad		Erytematösa utslag Exantem Klåda Alopeci	Allergisk vaskulit Herpesliknande utslag på huden Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Ökning av reumatiska knutor Ökad hudpigmentering Försämrad sårhäkning Ljuskänslighetsreaktioner	Ökade pigmentförändringar på naglarna Akne Petekier Depigmentering Urtikaria Erythema multiforme Smärtsamma lesioner av psoriasisplack Sår i huden Onykolys	Akut paronyki Teleangiektasier Furunkulos Ekkymos Hidradenit	Hudexfoliation/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Osteoporos Artralgi Myalgi	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar			Störd miktionsfunktion Inflammation och ulceration i urinblåsan (eventuellt med hematuri) Njursvikt Nefropati	Oligouri Anuri Elektrolytstörningar	Dysuri, Azotemi Cystit Hematuri Proteinuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginal inflammation och ulceration	Impotens Menstruationsrubbningar	Förlust av libido Defekt oogenes eller spermatogenes Övergående Oligospermi, infertilitet Vaginala flytningar Vaginala blödningar Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Frossa		Feber	Asteni Ödem
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer						Ökad risk för toxiska reaktioner (mjukvävnadsnekros och osteonekros)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
						vid strålbehandling Psoriasis- lesioner kan förvärras vid samtidig exponering för metotrexat och ultraviolett strålning.

¹ Kan vara reversibelt (se 4.4)

² Se avsnitt 4.4

³ Har rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och sammanhörande indikationer

⁴ Svåra gastrointestinala biverkningar kräver ofta dosreduktion. Ulcerativ stomatit och diarré kräver avbrytande av metotrexatbehandlingen på grund av risken för ulcerativ enterit och dödlig intestinal perfusion.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Metotrexats toxicitet påverkar i huvudsak hematopoetiska och gastrointestinala system. Symtomen omfattar leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mukosit, stomatit, munsår, illamående, kräkningar, gastrointestinala sår och gastrointestinal blödning. Vissa patienter visade inga tecken på överdosering.

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

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.

Behandling

Kalciumfolinat är den specifika antidoten som neutraliserar de toxiska oönskade effekterna av metotrexat. Vid oavsiktlig överdos, ska behandling med intravenöst eller intramuskulärt kalciumfolinat påbörjas inom en timme efter administreringen av metotrexat. Dosen kalciumfolinat ska vara lika stor eller större som den dos metotrexat patienten tagit.

Koncentrationen av metotrexat i serum ska mätas, detta är relevant för bestämning av rätt dos av kalciumfolinat och korrekt behandlingstid.

Vid kraftig överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen vara nödvändig för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visat sig påskynda elimineringen metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod L04AX03

Metotrexat (4-amino-10-metylfolsyra) är en folsyraantagonist som hämmar reduktionen av folsyra vilket leder till minskad cellulär proliferation. Metotrexat går in i cellerna genom en aktiv transportmekanism av reducerade folater. Som ett resultat av metotrexats polyglutamation orsakat av folylpolyglutamyltransferas, ökar durationen av läkemedlets cytotoxiska effekt inne i cellen. Metotrexat är en fasspecifik substans vars huvudsakliga effekt sker i cellmitosens S-fas. Den verkar i allmänhet effektivt på aktiv prolifererande vävnader så som maligna celler, bemmärg, fetala celler, hudepitel, oral och intestinal vävnad såväl som på urinblåsans celler. Eftersom proliferationen av maligna celler är snabbare än för de flesta normala celler kan metotrexat sänka hastigheten på proliferation av de maligna cellerna utan att orsaka irreversibla skador på normal vävnad.

Kalciumfolinat är en folsyra som används för att skydda normala celler från metotrexats toxiska effekter. Kalciumfolinat går in i cellerna via ett specifikt transportsystem, omvandlas i cellen till aktiva folater och upphäver hämningen av DNA- och RNA-prekursorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Effekten av oralt administrerat metotrexat är beroende av storleken på dosen. Maximala koncentrationer i serum uppnås inom 1 – 2 timmar. En dos metotrexat på 30 mg/m² eller mindre absorberas i allmänhet snabbt och fullständigt. Biotillgängligheten för oralt administrerat metotrexat är hög (80-100 %) vid doser på 30 mg/m² eller mindre. Vid doser över 30 mg/m² blir absorption icke-linjär och absorption vid doser som överstiger 80 mg/m² är ofullständig.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. Då det distribueras till kroppens vävnader, återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater i synnerhet i lever, njurar och mjälte, som kan finnas kvar i veckor eller månader. Vid administrering i låga doser passerar metotrexat in i cerebrospinalvätskan i minimala mängder.

Metabolism

Ungefär 10 % av den administrerade dosen metotrexat metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndringen sker i huvudsak i oförändrad form, främst via glomerulär filtration och aktiv sekretion i proximala tubuli.

Ungefär 5-20 % metotrexat och 1-5 % 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan, med uttalad enterohepatisk cirkulation

Den terminala halveringstiden är i genomsnitt 6-7 timmar och uppvisar avsevärd variation (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites).

Särskilda patientgrupper

Vid njurinsufficiens fördröjs eliminering väsentligt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hundar har visat toxiska reaktioner såsom magtarmlesion, myelosuppression och levertoxicitet. Djurstudier visar att metotrexat minskar

fertiliteten och är embryo- och fostertoxiskt. Teratogena effekter har identifierats hos fyra arter (råttor, möss, kaniner, katter). Hos rhesus apor har inga missbildningar inträffat. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Det finns bevis för att metotrexat orsakar kromosomala avvikelser i djurceller och i mänskliga benmärgsceller men den kliniska signifikansen av dessa fynd har inte fastställts. Karcinogenicitetsstudier på gnagare indikerar inte en ökad tumörincidens.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Al blisterförpackning.

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Procedur för korrekt hantering av cytotoxiska läkemedel ska tillämpas. Alla som hanterar metotrexat ska tvätta händerna före och efter att en dos har getts. Engångshandskar ska användas vid hantering av metotrexattabletter. Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller som ammar ska, om möjligt, undvika att hantera läkemedlet.

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.

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

Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska preparat.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 53246
10 mg: 53247

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-01-20/2021-07-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-16