

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Metotab 2,5 mg tablett

Metotab 7,5 mg tablett

Metotab 10 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metotab 2,5 mg: en tablett innehåller 2,5 mg metotrexat (som metotrexatdinatrium).

Metotab 7,5 mg: en tablett innehåller 7,5 mg metotrexat (som metotrexatdinatrium).

Metotab 10 mg: en tablett innehåller 10 mg metotrexat (som metotrexatdinatrium).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Gula, lätt spräckliga, runda, bikonvexa tabletter. 10 mg tabletten har en skåra som endast är avsedd för identifiering. Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metotab används för behandling av:

- Svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna.
- Svår och generaliserad psoriasis vulgaris, speciellt av plaque-typ, hos vuxna som inte svarar på konventionell behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Viktig varning om doseringen av Metotab (metotrexat)

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

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

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.

Behandlingens totala längd fastställs av läkaren.

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

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

Dosering till vuxna med reumatoid artrit

Rekommenderad startdos är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, som ges oralt. Beroende på sjukdomsaktiviteten och patientens tolerans kan dosen ökas i steg om 2,5 mg, dock högst till 25 mg en gång per vecka. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Behandlingssvar kan förväntas efter ca 4-8 veckor. När önskad klinisk effekt erhållits ska dosen minskas stegvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Patienter med psoriasis vulgaris

Rekommenderad startdos är 7,5 mg metotrexat administrerat oralt en gång i veckan. Dosen ska ökas gradvis tills optimalt svar har uppnåtts men ska i allmänhet inte överskrida 25 mg metotrexat i veckan. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter ca 2-6 veckor. När önskad klinisk effekt erhållits ska dosen minskas stegvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)

≥ 60 100 %

30-59 50 %

< 30 Metotab ska inte användas

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvud taget, till patienter med signifikant pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Metotrexat är kontraindicerat vid bilirubin > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Äldre patienter

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder. Dessutom rekommenderas noggranna kontroller av patienterna för att eventuella tidiga tecken på toxicitet ska kunna upptäckas (se avsnitt 4.4.).

Administreringsätt

Metotab är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Metotab ska inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kraftigt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.2)
- alkoholmissbruk
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut, se även avsnitt 4.2 och 4.4)
- tidigare blod dyskrasi såsom benmargshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- svåra, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos, HIV eller andra immunbristsyndrom
- sår i munhålan och känd aktiv sjukdom med sår i mag-tarmkanalen
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Patienter som genomgår behandling ska övervakas på lämpligt sätt så att tecken på möjliga toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och värderas med minsta möjliga dröjsmål. Därför ska metotrexat endast administreras av, eller under övervakning av, läkare som har kunskap och erfarenhet av behandling med antimetaboliter. På grund av möjligheten till svåra eller till och med fatala toxiska reaktioner ska patienterna informeras fullständigt om involverade risker och rekommenderade säkerhetsåtgärder.

Laktos

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

Rekommenderade behandlingskontroller och säkerhetsåtgärder

Före behandlingsstart eller återinsättande av metotrexat-behandling efter behandlingsuppehåll

Fullständig blodkroppsräkning med differentialräkning av trombocyter, leverenzymvärden, bilirubin, serumalbumin, lungröntgen samt njurfunktionstester. När det är kliniskt motiverat bör tuberkulos och hepatit uteslutas.

Under behandlingen

Nedanstående tester måste utföras varje vecka under de två första veckorna; under nästkommande månad en gång varannan vecka; därefter beroende på leukocyttal och patientens stabilitet minst en gång per månad under nästkommande sex månaderna och därefter minst var tredje månad.

En ökad kontrollfrekvens bör övervägas även vid ökning av dosen. I synnerhet äldre patienter bör undersökas med korta intervall för att upptäcka tidiga tecken på toxicitet.

1. Undersökning av munnen och halsen för slemhinneförändringar.
2. Fullständig blodkroppsräkning med differentialräkning av trombocyter. Hemopoes-suppression orsakad av metotrexat kan uppträda plötsligt och med till synes säkra dosnivåer. Varje uttalad sänkning av vita blodkroppar eller trombocyter ska föranleda omedelbart avbrytande av behandlingen och insättande av lämplig understödjande terapi. Patienterna ska uppmanas rapportera alla tecken och symtom på infektion. Patienter som får samtidig behandling med hematotoxiska läkemedel (t ex leflunomid) ska övervakas noga med blodkroppsräkning och trombocyter.
3. Leverfunktionstester: Behandling bör inte inledas, eller behandling bör avbrytas, vid ihållande eller signifikanta avvikelser på 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 ökning av leverenzymmer och/eller minskning av serumalbumin kan vara tecken på svår hepatotoxicitet. Vid ihållande ökning av leverenzymmer bör man överväga att reducera dosen eller avbryta terapin.

Histologiska förändringar, fibros och i mer sällsynta fall levercirros föregås inte alltid av avvikande leverfunktionstester. Det finns tillfällen vid cirros då transaminaser är normala. Därför bör icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leverns tillstånd övervägas, i tillägg till leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas individuellt med hänsyn till patientens samtidiga sjukdomar, anamnes och riskerna i samband med biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet inkluderar omfattande tidigare alkoholkonsumtion, ihållande ökning av leverenzymmer, anamnes på leversjukdom, familjeanamnes på ärftliga leversjukdomar, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Ytterligare hepatotoxiska läkemedel ska inte ges under behandling med metotrexat *om det inte är helt nödvändigt*. Alkoholkonsumtion bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Leverenzymerna ska övervakas närmare hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

Ökad försiktighet ska iakttas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus eftersom levercirros utan någon ökning av transaminaser i enstaka fall har utvecklats under metotrexatbehandling.

4. Njurfunktionen bör följas med njurfunktionstester och urinanalyser. Eftersom metotrexat huvudsakligen elimineras via njurarna, kan förhöjda serumkoncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, vilket kan ge allvarliga biverkningar. När njurfunktionen kan vara nedsatt (t ex hos äldre patienter) bör kontroller göras oftare. Detta gäller speciellt vid samtidig behandling med läkemedel som påverkar utsöndringen av metotrexat, eller som kan ge njurskador (t ex icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller påverkan på blodbildningen. Dehydrering kan också öka toxiciteten hos metotrexat.
5. **Luftvägar:** Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, ofta med eosinofili i blodet, kan uppträda, och dödsfall finns rapporterade. Symtomen innefattar i typiska fall dyspné, hosta (särskilt torr, improduktiv sådan) och feber, vilket ska kontrolleras vid varje återbesök. Patienterna bör informeras om risken för pneumonit och uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid ihållande hosta eller dyspné. Metotrexat ska sättas ut för patienter med lungsymtom, och en noggrann undersökning (inklusive lungröntgen) görs för att utesluta infektion. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks, ska behandling med kortikosteroider påbörjas och behandlingen med metotrexat ej återupptagas. Lungsjukdomar inducerade av metotrexat har inte alltid varit fullt reversibla. Vid lungpåverkan fordras snabb diagnos och utsättande av behandlingen. Pneumonit kan inträffa vid alla doser. 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.
6. Metotrexat kan minska immunsvaret vid vaccination och påverka resultaten vid immunologiska bestämningar eftersom det påverkar immunsystemet. Speciell uppmärksamhet på symptom på eventuell aktivering krävs också vid latent, kroniska infektioner (t ex herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C). Vaccination med levande vacciner bör inte ges under behandling med Metotab.

Maligna lymfom kan uppträda hos patienter som får låg dos av metotrexat, i vilket fall behandlingen ska avbrytas. Om lymfomet inte visar tecken på spontan regression krävs cytotoxisk behandling.

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.

Encefalopati/leukoencefalopati har rapporterats hos onkologipatienter som behandlats med metotrexat och kan inte uteslutas för metotrexatbehandling vid icke-onkologiska indikationer.

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 symptom.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

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

Teratogenicitet – reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga riskerna för effekter på reproduktion, missfall och kongenitala missbildningar ska diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Innan Metotab används måste graviditet uteslutas. 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lustgas

Användningen av lustgas förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom svår oförutsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Alkohol, hepatotoxiska läkemedel, hematotoxiska läkemedel

Sannolikheten för metotrexatrelaterade hepatotoxiska effekter ökar vid regelbunden alkoholkonsumtion och om andra hepatotoxiska läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt behandlas med andra hepatotoxiska läkemedel (t ex leflunomid) bör monitoreras noggrant. Samma sak gäller för läkemedel som är hematotoxiska (t ex leflunomid). Incidensen av pancytopeni och hepatotoxicitet kan öka när leflunomid kombineras med metotrexat. Kombinerad behandling med metotrexat och retinoider såsom acitretin eller etretinat ökar risken för hepatotoxicitet.

Orala antibiotika

Orala antibiotika, såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan interferera med det enterohepatiska kretsloppet genom att hämma den intestinala floran eller hämma bakteriemetabolismen.

Antibiotika

Antibiotika, såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin kan i vissa fall minska renalt clearance för metotrexat vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av metotrexat, som gör att hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppträda.

Läkemedel med hög plasmaproteinbindning

Metotrexat är plasmaproteinbundet och kan trängas undan av andra proteinbundna läkemedel såsom salicylater, hypoglykemiska medel, diuretika, sulfonamider, difenylhydantoiner, tetracykliner, kloramfenikol och p-aminobensoesyra, samt sura antiinflammatoriska medel, vilket kan leda till ökad toxicitet vid samtidig användning.

Probenecid, svaga organiska syror, pyrazoler och icke-steroida antiinflammatoriska medel

Probenecid, svaga organiska syror såsom loop-diuretika och pyrazoler (fenylbutazol) kan minska eliminationen av metotrexat, varför högre serumkoncentrationer kan förväntas vilket inducerar högre hematologisk toxicitet. Det finns också risk för ökad toxicitet när en låg dos metotrexat och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller salicylater kombineras.

Läkemedel med oönskade effekter på benmärgen

Vid behandling med läkemedel som kan ge benmärgsdepression (t ex sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) bör man vara uppmärksam på att det finns risk för uttalad påverkan på blodbildningen. Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Läkemedel som kan ge folatbrist

Samtidig behandling med läkemedel som kan ge folatbrist (t ex sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol) kan ge upphov till ökade biverkningar av metotrexat. Speciell försiktighet tillråds därför vid folsyrabrist.

Andra antireumatiska läkemedel

I allmänhet förväntas inte någon ökad toxicitet av metotrexat när Metotab ges tillsammans med andra antireumatiska läkemedel (t ex gulföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin).

Ciklosporin

Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en ökad risk för njurdysfunktion. Dessutom finns en biologisk sannolikhet för kraftig immunsuppression med associerade komplikationer.

Sulfasalazin

Kombination av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat och samtidigt ge ökade biverkningar genom den hämning av folsyrasyntesen som sulfasalazin ger, men sådana biverkningar har endast rapporterats i enstaka sällsynta fall i ett antal studier.

Merkaptopurin

Metotrexat ökar plasmanivåerna av merkaptopurin. Kombination av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosjustering.

Protonpumpshämmare

Samtidig administrering av protonpumpshämmare såsom omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner: Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har rapporterats leda till fördröjd renal utsöndring av metotrexat. I kombination med pantoprazol har hämning av den renala eliminationen av metaboliten 7-hydroximetotrexat samt myalgi och frossa rapporterats i ett fall.

Teofyllin

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

Drycker innehållande koffein och teofyllin

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, koffeinhaltiga läskedrycker, te) bör undvikas vid samtidig behandling med metotrexat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för kvinnor

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

Preventivmetoder för män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad.

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

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.

Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjölken i sådana koncentrationer att det finns en risk för påverkan på barnet. Således är metotrexat kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Därför ska amning avbrytas före och under behandlingen.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på det centrala nervsystemet såsom trötthet och yrsel kan förekomma under behandlingen. Metotab har obetydlig eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De oftast (mycket vanliga) observerade biverkningarna av metotrexat inkluderar magtarmbesvär, t.ex. stomatit, dyspepsi, buksmärta, illamående, förlorad aptit och avvikande leverfunktionsvärden, t.ex. förhöjt ALAT, ASAT, bilirubin, alkaliskt fosfat. Andra ofta (vanliga) förekommande biverkningar är leukopeni, anemi, trombopeni, huvudvärk, trötthet, dåsighet, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit ofta associerad med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är uppräknade nedan efter frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Faryngit.

Sällsynta: Infektion (inkl. reaktivering av inaktiv kronisk infektion), sepsis, konjunktivit.

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Mycket sällsynta: Lymfom (se "beskrivning" nedan).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni, anemi, trombocytopeni.

Mindre vanliga: Pancytopeni.

Mycket sällsynta: Agranulocytos, allvarlig benmärgsdepression, lymfoproliferativa störningar (se "beskrivning" nedan).

Ingen känd frekvens: Eosinofili.

Immunsystemsjukdomar

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, hypogammaglobulinemi.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Utlösning av diabetes mellitus.

Psykiatriska sjukdomar

Mindre vanliga: Depression, förvirring.

Sällsynta: Humörförändringar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsighet.

Mindre vanliga: Yrsel, kognitiv dysfunktion.

Mycket sällsynta: Smärta, minskad muskelstyrka eller parestesi/hypestesi, smakförändringar (metallsmak), kramper, meningism, akut aseptisk meningit, paralyt.

Ingen känd frekvens: Encefalopati/leukoencefalopati.

Ögon

Sällsynta: Synrubbningar.

Mycket sällsynta: Försämrad syn, retinopati.

Hjärtsjukdomar

Sällsynta: Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardtamponad.

Vaskulära sjukdomar

Sällsynta: Hypotoni, tromboemboliska händelser.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Vanliga: Pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit, ofta i samband med eosinofili. Symtom på potentiellt svår lungpåverkan (interstitiell pneumonit): torr, improduktiv hosta, andnöd och feber.

Sällsynta: Lungfibros, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, andnöd och bronkialastma, pleurautgjutning.

Ingen känd frekvens: Epistaxis, pulmonell alveolär blödning.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Stomatit, dyspepsi, illamående, minskad aptit, buksmärta.

Vanliga: Sår i munslemhinnan, diarré.

Mindre vanliga: Gastrointestinala sår och blödningar, enterit, kräkningar, pankreatit.

Sällsynta: Malabsorption, gingivit.

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: Onormala leverfunktionsvärden (förhöjda nivåer av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas och bilirubin).

Mindre vanliga: Cirrhos, leveratrofi, fibros och fettdegeneration i levern, minskad nivå av serumalbumin.

Sällsynta: Akut hepatit.

Mycket sällsynta: Leversvikt.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Vanliga: Exantem, erytem, pruritus.

Mindre vanliga: Ljuskänslighetsreaktioner, håravfall, ökat antal reumatiska knutor, hudsår, herpes zoster, vaskulit, herpetiforma hudutslag, urtikaria.

Sällsynta: Ökad pigmentering, petekier, akne, ekkymos, allergisk vaskulit.

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökad pigmentering i naglar, akut paronyki, furunkulos, telangiektasier.

Ingen känd frekvens: Hudexfoliation/exfoliativ dermatit.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, myalgi, osteoporos.

Sällsynta: Stressfraktur.

Ingen känd frekvens: Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar).

Njur- och urinvägssjukdomar

Mindre vanliga: Inflammation och sårbildning i urinblåsa, njurfunktionsnedsättning, miktionsrubbningar.

Sällsynta: Njursvikt, oliguri, anuri, elektrolytrubbningar.

Ingen känd frekvens: Proteinuri.

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

Mindre vanliga: Inflammation och sårbildning i vagina.

Mycket sällsynta: Förlust av libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, störd oogenes, störd spermatogenes, sterilitet, menstruationsrubbning, vaginal flytning.

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Sällsynta: Feber, försämrad sårhäkning.

Ingen känd frekvens: Asteni, ödem.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsfrekvensen och allvarlighetsgraden av biverkningarna beror på dosnivån och administrationsfrekvensen. Allvarliga biverkningar kan dock uppträda även med låga doser, och det är absolut nödvändigt att patienterna kontrolleras av läkare regelbundet med korta intervall.

Lymfom/lymfoproliferativa störningar: det har förekommit rapporter om enskilda fall av lymfom och andra lymfoproliferativa störningar som i flera fall avtog efter avslutad behandling med metotrexat .

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Toxiciteten hos metotrexat drabbar huvudsakligen det blodbildande systemet.

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.

Behandlingsåtgärder vid överdosering

Kalciumfolinat är en specifik antidot som motverkar de toxiska biverkningarna av metotrexat.

I fall av oavsiktlig överdosering ges en dos av kalciumfolinat av samma storlek eller större än den givna metotrexat-dosen intravenöst eller intramuskulärt inom en timme; dosen ges till dess att serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

I fall av massiv överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen behövas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats påskynda eliminationen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermittent hemodialys med hög genomströmningsteknik.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX03

Antireumatiskt läkemedel för behandling av kroniska, inflammatoriska reumatiska sjukdomar och polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten av metotrexat är god (80–100 %) vid de låga doser som används vid reumatoid artrit och psoriasis. Vid peroral tillförsel uppnås maximala serumkoncentrationer av metotrexat efter 1-2 timmar. Stor inter- och intraindividuell variation föreligger speciellt vid upprepad dosering.

Metotrexat är till ca 50 % bundet till serumproteiner. Efter distribution till kroppens vävnader ses höga koncentrationer av polyglutamater speciellt i lever, njurar och mjälte, och dessa kan kvarstå i veckor eller månader. Vid lågdos passerar metotrexat in i likvor i minimala mängder.

Den terminala halveringstiden är i medeltal 6-7 timmar och uppvisar avsevärd variation (3-17 timmar). Halveringstiden kan vara förlängd upp till 4 gånger den normala hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme (pleuraexsudat, ascites).

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

Utsöndringen sker huvudsakligen i oförändrad form, främst via glomerulusfiltration och aktiv sekretion i proximala tubuli. Ca 5-20 % av metotrexat och 1-5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. En uttalad enterohepatisk cirkulation finns.

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

Stor inter- och intraindividuell variation föreligger speciellt vid upprepad dosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att metotrexat minskar fertiliteten och att det är embryotoxiskt, fostertoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Eftersom konventionella karcinogenicitetsstudier ej genomförts, och studier av kronisk toxicitet för gnagare givit skilda resultat, kan metotrexat ej klassificeras med avseende på karcinogenicitet för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad stärkelse
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium blister, innehållande 10, 30, 50 eller 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Metotab 2,5 mg tablett: 19788
Metotab 7,5 mg tablett: 19789
Metotab 10 mg tablett: 19790

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-15