

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methotrexate Orion 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 25 mg metotreksat.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 7,5 mg metotreksat.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg metotreksat.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 15 mg metotreksat.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg metotreksat.

1 ferdigfylt sprøyte med 1,0 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 25 mg metotreksat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Legemidlet inneholder maksimalt 5,21 mg per ml natrium (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Legemidlet er en klar, gulfarget injeksjonsvæske, oppløsning med pH 7,0-9,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter.
- Polyartikulære former for alvorlig, aktiv, juvenil idiopatisk artritt (JIA), når respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ikke er tilstrekkelig.
- Alvorlig vedvarende invalidiserende psoriasis, som ikke gir tilstrekkelig respons på andre former av behandling som f.eks. fototerapi, PUVA og retinoider, samt alvorlig psoriasisartritt hos voksne pasienter.
- Induksjon av remisjon av moderat steroidavhengig Crohns sykdom hos voksne pasienter, i kombinasjon med kortikosteroider, og for vedlikehold av remisjon, som monoterapi, hos pasienter som har respondert på metotreksat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Viktig advarsel vedrørende dosering av Methotrexate Orion (metotreksat)

Ved behandling av revmatiske sykdommer, psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom skal Methotrexate Orion (metotreksat) **kun brukes én gang i uken.**

Feildosering av Methotrexate Orion (metotreksat) kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Les dette avsnittet i preparatomtalen svært nøye.

Metotreksat bør kun forskrives av leger med ekspertise innen bruk av metotreksat og grundig forståelse av risikoene ved behandling med metotreksat. Administrering bør rutinemessig gjøres av

helsepersonell. Dersom den kliniske tilstanden tilsier det, kan legen i spesielle tilfeller delegere administrering til pasienten. I slike tilfeller er det nødvendig at legen gir nøyaktige instruksjoner. Forskrivende lege bør påse at pasientene eller omsorgspersonene deres er i stand til å overholde behandlingsplanen med ukentlig dosering.

Pasienten skal informeres nøye om administrering **én gang i uken**. Det anbefales å spesifisere en bestemt dag som "injeksjonsdagen".

Eliminasjonen av metotreksat er redusert hos pasienter med et tredje distribusjonsområde (ascites, pleuraeffusjoner). Det kreves spesielt nøye monitorering av toksisitet hos disse pasientene, og reduksjon av dosen kan være nødvendig, eller i enkelte tilfeller seponering av administreringen av metotreksat (se pkt. 5.2 og 4.4).

Dosering

Dosering hos pasienter med revmatoid artritt

Anbefalt startdose er 7,5 mg metotreksat **én gang i uken**, administrert enten subkutan eller intramuskulært (se nedenfor under "Varighet og administrasjonsmåte").

Avhengig av individuell sykdomsaktivitet og pasientens toleranse, kan startdosen økes gradvis med 2,5 mg per uke. En ukentlig dose på 25 mg bør ikke overskrides. Doser over 20 mg/uke kan imidlertid være forbundet med signifikant økning i toksisitet, spesielt beinmargssuppresjon. Respons på behandling kan forventes etter ca. 4 - 8 uker.

Når det terapeutisk ønskede resultatet er oppnådd bør dosen reduseres gradvis til den lavest mulige effektive vedlikeholdsdosen.

Dosering hos pasienter med psoriasis vulgaris og psoriasisartritt

Det anbefales at en testdose på 5-10 mg administreres parenteralt én uke før behandlingsstart, for å påvise idiosynkratiske bivirkninger.

Anbefalt startdose er 7,5 mg metotreksat én gang i uken, administrert enten subkutan eller intramuskulært.

Dosen bør økes gradvis, men maksimal ukentlig dose bør ikke overskride 25 mg metotreksat. Doser over 20 mg per uke kan være forbundet med betydelig økt toksisitet, spesielt beinmargssuppresjon.

Respons på behandling kan som regel forventes etter ca. 2-6 uker. Når det terapeutisk ønskede resultatet er oppnådd bør dosen reduseres gradvis til laveste mulige effektive vedlikeholdsdosen.

Dosen bør økes ved behov, men maksimal ukentlig dose bør ikke overskride 25 mg. I spesielle tilfelle kan en høyere dose være klinisk berettiget, men bør ikke overskride maksimal ukentlig dose på 30 mg metotreksat da toksisiteten vil øke betydelig.

Dosering hos voksne pasienter med Crohns sykdom

- Induksjonsbehandling: 25 mg/uke administrert intramuskulært eller subkutan. Så snart pasientene har respondert godt på kombinasjonsterapi, skal det trappes ned på kortikosteroidene. Respons på behandlingen kan forventes etter 8 til 12 uker.
- Vedlikeholdsbehandling: 15 mg/uke administrert intramuskulært eller subkutan, som monoterapi, hvis pasienten er i remisjon.

Spesielle populasjoner

Bruk hos eldre pasienter

Dosereduksjon bør vurderes hos eldre pasienter på grunn av redusert lever- og nyrefunksjon, samt lavere floatreserver som inntreffer ved økende alder.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Metotreksat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen bør justeres som følger:

Kreatininclearance (ml/min)	Dose
≥ 60	100 %
30 - 59	50 %
< 30	Metotreksat må ikke brukes

Se pkt. 4.3.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Metotreksat bør administreres med stor forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, til pasienter med signifikant aktiv eller tidligere leversykdom, spesielt som følge av alkoholforbruk. Dersom bilirubin er > 5 mg/dl (85,5 mikromol/liter), er metotreksat kontraindisert (se pkt. 4.3).

Bruk hos pasienter med et tredje distribusjonsområde (pleuraeffusjoner, ascites)

Siden halveringstiden til metotreksat kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter med et tredje distribusjonsområde, kan det være nødvendig å redusere dosen, eller i enkelte tilfeller seponere administreringen av metotreksat (se pkt. 5.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Dosering hos barn og ungdom under 16 år med polyartritt-former av juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 10-15 mg/m² kroppsoverflate (BSA) én gang per uke. I behandlingsrefraktære tilfeller kan den ukentlige dosen økes opptil 20 mg/m² BSA én gang per uke. En økt overvåkingsfrekvens er imidlertid indisert hvis dosen økes.

Pasienter med JIA skal alltid henvises til en revmatologisk avdeling som spesialiserer seg på behandling av barn/ungdom.

Bruk hos barn under 3 år anbefales ikke da tilstrekkelige data om sikkerhet og effekt ikke er tilgjengelig for denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Varighet og administrasjonsmåte

Metotreksat kan injiseres subkutan eller intramuskulært. Det må vurderes individuelt om intramuskulær injeksjon er egnet, avhengig av individuell tykkelse på det subkutane vevet. Kun til engangsbruk.

Legen bestemmer behandlingens totale varighet.

Pasienter som selv skal sette metotreksat, må få opplæring og trening i korrekt injeksjonsteknikk. Den første injeksjonen med Methotrexate Orion bør utføres under direkte tilsyn av lege.

Merk:

Ved bytte fra oral til parenteral administrering kan en dosereduksjon være nødvendig på grunn av den varierende biotilgjengeligheten til metotreksat etter oral administrasjon.

Folsyre- eller folinsyretilskudd kan vurderes i henhold til gjeldende retningslinjer for behandlingen.

4.3 Kontraindikasjoner

Methotrexate Orion er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)
- Alkoholmisbruk

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt, se pkt. 4.2 og 4.4)
- Eksisterende bloddyskrasi, slik som beinmargssuppresjon, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- Alvorlige, akutte eller kroniske infeksjoner, slik som tuberkulose og HIV
- Stomatitt, sår i munnhulen og kjent aktivt sår i mage eller tarm
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)
- Samtidig vaksinerings med levende vaksiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasientene må informeres grundig om at Methotrexate Orion skal administreres **én gang i uken**, og ikke hver dag. Pasienter bør gjøres oppmerksom på viktigheten av å overholde doseringen på én gang i uken og at feil bruk av metotreksat kan føre til alvorlige og muligens dødelige bivirkninger.

Pasienter som får behandling, må overvåkes nøye under behandlingen slik at tegn på eventuelle toksiske effekter eller bivirkninger kan oppdages og vurderes uten forsinkelse. Streng overvåking av pasienten er særlig indisert etter foregående strålebehandling (særlig av bekkenet), funksjonell svekkelse av det hematopoetiske systemet (f.eks. etter foregående strålebehandling eller kjemoterapi), nedsatt allmenntilstand samt høy alder og hos svært unge barn.

Metotreksat bør derfor kun administreres av eller under oppsyn av leger med kunnskap og erfaring med bruk av antimetabolittbehandling. På grunn av muligheten for alvorlige og til og med fatale toksiske reaksjoner, må pasientene informeres grundig av lege om risikoen ved bruk (også om tidlige tegn og symptomer på toksisitet) og anbefalte forholdsregler vedrørende sikkerhet. Pasienter bør informeres om at de må varsle lege umiddelbart dersom det oppstår symptomer på overdosering, og at symptomene på overdosering må overvåkes (omfatter regelmessige laboratorieprøver).

Doser over 20 mg/uke kan være forbundet med signifikant økning i toksisitet, spesielt beinmargssuppresjon.

På grunn av forsinket metotreksatutskillelse hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør behandling gis med særlig forsiktighet, og kun lave doser med metotreksat bør benyttes (se pkt. 4.2 og 4.3).

Metotreksat bør kun brukes med stor forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, hos pasienter som har en alvorlig leversykdom, særlig hvis dette er/var alhoholrelatert (se pkt. 4.2 og 4.3).

Hud- og slimhinnekontakt med injeksjonsvæske med metotreksat skal unngås.

Fertilitet og reproduksjon

Fertilitet

Nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling, noe som påvirker spermatogenese og oogenese under behandlingsperioden. Disse effektene virker å være reversible ved seponering av behandling.

Teratogenitet – reproduksjonsrisiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjonen, fostertap og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6). Ved ikke-onkologiske indikasjoner skal graviditet utelukkes før Methotrexate Orion brukes. Ved behandling av kvinner i fruktbar alder skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak:

Før igangsetting av metotreksatbehandling eller ved gjenopptagelse av behandling etter en hvileperiode:

Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og blodplattetelling, og kontroll av leverenzymmer, bilirubin, serumalbumin, brystrøntgen og lever- og nyrefunksjonstester. Ved klinisk indikasjon bør tuberkulose og hepatitt utelukkes.

Under behandling (minst én gang i måneden de neste 6 månedene, og deretter hver tredje måned): Økt hyppighet av kontroller bør vurderes når dosen økes.

1. Undersøkelse av munn og hals for endringer i slimhinnen.

2. Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og blodplattetelling. Hematopoetisk suppresjon forårsaket av metotreksat kan oppstå plutselig og ved tilsynelatende sikre doser. Betydelig nedgang i antall hvite blodceller eller blodplater indikerer umiddelbar seponering av legemidlet og egnet støttende behandling. Pasienter skal oppfordres til å rapportere alle tegn og symptomer som kan tyde på infeksjon. Pasienter som samtidig får hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid) bør overvåkes nøye med blodcelletelling og blodplattetelling.

3. Leverfunksjonstester:

Behandling skal ikke startes, eller skal seponeres, hvis det finnes vedvarende eller signifikante abnormaliteter i leverfunksjonstester, andre ikke-invasive undersøkelser av hepatisk fibrose eller leverbiopsier.

Det er rapportert forbigående økninger i transaminaser til opptil to eller tre ganger øvre normalgrense hos pasienter, med en frekvens på 13-20 %. Vedvarende økning av leverenzymmer og/eller nedsatt serumalbumin kan være tegn på alvorlig hepatotoksitet. Ved vedvarende økning i leverenzymmer bør det vurderes å redusere dosen eller seponere behandlingen. Histologiske endringer, fibrose, og mer sjeldent levercirrhose, kan ikke debutere ved unormale leverfunksjonstester. Det er tilfeller med levercirrhose hvor transaminaser er normale. Ikke-invasive diagnostiske metoder for monitorering av levertilstand bør derfor vurderes, i tillegg til leverfunksjonstester. Leverbiopsi bør vurderes på individuell basis, hvor pasientens komorbiditeter, anamnese og risiko forbundet med biopsi tas med i betraktning. Risikofaktorer for hepatotoksitet inkluderer tidligere høyt alkoholbruk, vedvarende forhøyning av leverenzymmer, historie med leversykdom, familiehistorikk med arvelige leversykdommer, diabetes mellitus, overvekt og tidligere bruk av hepatotoksiske legemidler eller kontakt med kjemikalier, og langvarig metotreksatbehandling.

Ytterligere hepatotoksiske legemidler skal ikke gis under metotreksatbehandling, med mindre det er klart nødvendig. Alkoholbruk bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Leverenzymmer bør overvåkes tettere hos pasienter som samtidig tar andre hepatotoksiske legemidler.

Det skal utvises ekstra forsiktighet hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus, siden det under metotreksatbehandling i isolerte tilfeller har utviklet seg levercirrhose uten økning i transaminaser.

4. Nyrefunksjonen bør overvåkes ved nyrefunksjonstester og urinanalyser (se også pkt. 4.2 og 4.3):

Siden metotreksat hovedsakelig elimineres via nyrene kan det forventes økte serumkonsentrasjoner ved nedsatt nyrefunksjon, noe som kan føre til alvorlige bivirkninger. Hos pasienter med svekket nyrefunksjon bør metotreksatdosen reduseres. Behandling med middels høye og høye doser metotreksat bør ikke igangsettes dersom pH-verdien i urinen er mindre enn 7. Alkalisering av urinen må testes med gjentatt pH-overvåking (verdi større enn eller lik 6,8) i minst 24 timer etter oppstart av metotreksat.

Metotreksatbehandling er kontraindisert ved alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.3).

Ved potensielt nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre pasienter) bør kontroller utføres hyppigere. Dette gjelder særlig ved samtidig bruk av legemidler som påvirker eliminasjonen av metotreksat, som forårsaker nyreskade (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), eller som potensielt kan redusere dannelsen av blodceller. Dehydrering kan intensivere toksisiteten til metotreksat.

5. Respirasjonssystemet: Legen bør spørre pasienten om han/hun opplever redusert lungekapasitet og/eller symptomer fra lungene, og eventuelt utføre lungefunksjonstester. Akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt, ofte med eosinofili i blodet, kan opptre og dødsfall er rapportert. Typiske symptomer omfatter dyspné, hoste (spesielt ikke-produktiv tørrhoste), brystmerter og feber. Pasientene bør derfor undersøkes med hensyn til dette ved hvert oppfølgingsbesøk. Pasienter bør informeres om risiko for pneumonitt og rådes til å kontakte lege umiddelbart ved utvikling av vedvarende hoste eller dyspné.

I tillegg har pulmonal alveolær blødning blitt rapportert når metotreksat har blitt brukt ved revmatologiske og relaterte indikasjoner. Denne bivirkningen kan også være relatert til vaskulitt og annen komorbiditet. Hvis pulmonal alveolær blødning mistenkes, bør umiddelbare undersøkelser vurderes for å bekrefte denne diagnosen.

Metotreksat bør seponeres hos pasienter med lungesyntomer, og en grundig undersøkelse (inkludert brystrøntgen) bør gjennomføres for å utelukke infeksjon og tumorer. Dersom metotreksatindusert lungesyndom mistenkes bør behandling med kortikosteroider igangsettes, og behandling med metotreksat bør ikke gjenopptas.

Lungesyntomer krever rask diagnostisering og seponering av metotreksatbehandling. Lungesyndommer som er indusert av metotreksat, slik som pneumonitt, kan oppstå akutt når som helst under behandlingen, er ikke alltid fullstendig reversibel og er allerede observert ved alle doseringer (inkludert lave doser på 7,5 mg/uke).

6. Metotreksat kan, på grunn av dets effekt på immunsystemet, svekke responsen på vaksiner og påvirke resultatet av immunologiske tester. Spesiell forsiktighet bør utvises ved inaktive, kroniske infeksjoner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) på grunn av mulig aktivering. Samtidig vaksinerings med levende vaksiner må unngås (se pkt. 4.3).

Maligne lymfomer kan oppstå hos pasienter som får lave metotreksatdosers, og i slike tilfeller må behandlingen seponeres. Ved mangel på spontan regresjon av lymfomer er oppstart av cellegiftbehandling nødvendig.

Det er rapportert at samtidig administrasjon av folatantagonister, f.eks. trimetoprim/sulfametoksazol, i sjeldne tilfeller har ført til akutt megaloblastisk pancytopeni.

Eliminasjonen av metotreksat er nedsatt hos pasienter med et tredje distribusjonsområde (ascites, pleuraeffusjoner). Slike pasienter krever særlig nøye overvåking for toksisitet, og krever dosereduksjon eller, i noen tilfeller, seponering av metotreksatadministrasjon. Pleuraeffusjoner og ascites bør dreneres før igangsetting av metotreksatbehandling (se pkt. 5.2).

Diaré og ulcerøs stomatitt kan være toksiske effekter som gjør det nødvendig å avbryte behandlingen, hvis ikke kan blødende enteritt og dødsfall forårsaket av intestinal perforasjon forekomme. Dersom det oppstår hematemese, svartfarget avføring eller blodig avføring må behandlingen avbrytes.

I tillegg kan andre tilstander som fører til dehydrering, som oppkast, diaré eller stomatitt, øke toksisiteten av metotreksat som følge av økt nivå av virkestoffet. I slike tilfeller bør behandling med metotreksat avbrytes inntil symptomene har forsvunnet. Det er viktig å identifisere mulige forhøyede nivåer av virkestoffet i løpet av 48 timer etter behandling, ellers kan toksisiteten av metotreksat være irreversibel.

Hvis det oppstår akutt toksisitet med metotreksat, kan pasienten trenge behandling med folinsyre. Hos pasienter med revmatoid artritt eller psoriasis kan tilskudd med folsyre eller folinsyre redusere

toksisiteten av metotreksat, som gastrointestinale symptomer, stomatitt, alopesi og forhøyede leverenzymmer.

Det anbefales å kontrollere nivåene av vitamin B12 før igangsetting av tilskudd med folsyre, særlig hos voksne over 50 år da folsyre kan maskere en vitamin B12-mangel.

7. Bruk hos barn < 3 år er ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt hos denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet i form av overdreven solforbrenningsreaksjon, er sett hos enkelte personer som tar metotreksat (se pkt. 4.8.). Eksponering for sterkt sollys eller UV-stråler skal unngås med mindre det er medisinsk indisert. Pasienter bør bruke tilstrekkelig solbeskyttelse for å beskytte seg mot sterkt sollys.

Dermatitt forårsaket av strålebehandling samt solbrenthet kan komme tilbake under metotreksatbehandling ("recall"-reaksjon). Psoriasislesjoner kan forverres ved UV-stråling og samtidig bruk av metotreksat.

Alvorlige, av og til fatale, dermatologiske reaksjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) eller Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter enkeltdoser eller gjentatte doser med metotreksat.

Encefalopati/leukoencefalopati er rapportert hos onkologiske pasienter som får behandling med metotreksat, og kan ikke utelukkes for metotreksat ved ikke-onkologiske indikasjoner.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter som har fått metotreksat, hovedsakelig i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være fatalt og bør overveies i differensialdiagnostikken hos immunsupprimerte pasienter med nyoppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Levertoksiske legemidler

På grunn av den potensielle levertoksiske effekten, bør ikke andre levertoksiske legemidler brukes under behandling med metotreksat. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør pasienter overvåkes nøye for tegn og symptomer på levertoksisitet, inkludert tett oppfølging av leverenzymmer (se pkt. 4.4). Alkoholinntak bør unngås ellers begrenses.

Potensielle levertoksiske legemidler inkluderer f.eks. retinoider (f.eks. acitretin, etretinat, azatioprin) og leflunomid.

Hematotoksiske legemidler

Hematotoksiske legemidler bør ikke brukes under behandling med metotreksat. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på hematotoksisitet, inkludert tett oppfølging av blodtall og blodplater.

Administrering av ytterligere hematotoksiske legemidler øker risikoen for alvorlige hematotoksiske bivirkninger av metotreksat. Samtidig administrering av metamizol og metotreksat kan øke de

hematotoksiske effektene av metotreksat, særlig hos eldre pasienter. Samtidig administrering bør derfor unngås. Samtidig administrering med leflunomid øker risikoen for pancytopeni.

I tilfeller hvor (for-)behandling med legemidler med potensielle bivirkninger på beinmargen (f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pyrimetamin), bør det rettes ekstra oppmerksomhet mot muligheten for uttalt reduksjon av bloddannelse. I sjeldne tilfeller har det blitt rapportert om megaloblastisk pancytopeni ved samtidig administrering av folatantagonister som trimetoprim/sulfametoksazol.

Legemidler som påvirker folatnivåer og vitaminer som inneholder folsyre

Samtidig administrering av legemidler som forårsaker folatmangel (f.eks. sulfonamider, trimetoprim-sulfametoksazol) kan føre til økt toksisitet av metotreksat. Det må derfor utvises spesiell forsiktighet ved underliggende folsyremangel.

Bruk av nitrogenoksid øker effekten av metotreksat på metabolismen av folater og gir økt toksisitet, som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt. Selv om effekten kan reduseres ved administrasjon av kalsiumfolinat, bør samtidig bruk av nitrogenoksid og metotreksat unngås.

Selv om kombinasjonen av metotreksat og sulfasalazin kan gi økt effekt av metotreksat, og dermed medføre flere bivirkninger pga. hemmet folsyresyntese via sulfasalazin, er slike uønskede effekter kun observert i sjeldne tilfeller gjennom flere studier.

Vitaminpreparater eller andre produkter som inneholder folsyre, folinsyre eller derivater av disse, kan redusere effekten av metotreksat.

Ciklosporin

Ciklosporin kan forsterke effekt og toksisitet av metotreksat. Det er risiko for utstrakt immunsuppresjon med fare for lymfoproliferasjon når kombinasjonen anvendes.

Farmakokinetiske interaksjoner

Interaksjoner som kan føre til økt metotreksatkonsentrasjon

Regelmessig overvåking av pasienter er særlig nødvendig dersom høye doser av metotreksat administreres samtidig med andre legemidler som kan redusere metotreksats proteinbinding, eliminasjon eller føre til nyreskade. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør dosejustering av metotreksat vurderes. Overvåking av serumkonsentrasjoner av metotreksat kan være nyttig.

Probenecid, svake organiske syrer som "loop"-diuretika og pyrazoler (fenylbutazon) kan redusere elimineringen av metotreksat, og høyere serumkonsentrasjoner som induserer høyere hematologisk toksisitet kan forventes.

Metotreksat er plasmaproteinbundet og enkelte legemidler som orale hypoglykemika, tiaziddiuretika, sulfonamider, fenytoin, barbiturater, beroligende midler, perorale antikonsepsjonsmidler, amidopyridinderivater, doksorubicin, p-aminobenzosyre, visse antibiotika som penicillin, tetrasykliner og kloramfenikol reduserer denne bindingen, noe som kan føre til økt toksisitet ved samtidig bruk.

Det er også en mulighet for økt toksisitet når lave metotreksatdoser og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler eller salisylater kombineres. NSAIDs kan føre til nyreskade.

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Samtidig administrering av protonpumpehemmere som omeprazol eller pantoprazol kan føre til interaksjoner. Samtidig bruk av metotreksat og omeprazol har ført til forsinket eliminasjon av metotreksat via nyrene. Sammen med pantoprazol ble det i ett tilfelle rapportert hemmet eliminasjon fra nyrene av 7-hydroksymetotreksat metabolitten med myalgi og skjelvinger.

Penicilliner (f.eks. amoksisillin), glykopeptider, sulfonamider, ciprofloksacin og cefalotin kan i enkelttilfeller redusere renal clearance av metotreksat, slik at økte serumkonsentrasjoner av metotreksat og samtidig hematologisk og gastrointestinal toksisitet kan forekomme.

Bruk av prokarbazin under høydosebehandling med metotreksat øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon. Forsinket clearance av metotreksat bør tas i betraktning ved kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler.

Interaksjoner som kan føre til redusert metotreksatkonsentrasjon

Samtidig bruk av enzyminduserende antikonvulsiva (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) kan senke eksponering av metotreksat og den terapeutiske effekten. Dosejustering av metotreksat bør vurderes ved samtidig bruk. Overvåking av serumkonsentrasjoner av metotreksat kan være nyttig.

Kolestyramin kan øke den ikke-renale eliminasjonen av metotreksat ved forstyrrelse av den enterohepatiske sirkulasjonen. Dersom administrering av kolestyramin ikke kan unngås, bør doser av kolestyramin og metotreksat gis separat så langt det er mulig.

Orale antibiotika som tetrasykliner, kloramfenikol og ikke-absorberbare bredspektret antibiotika kan påvirke den enterohepatiske sirkulasjonen ved å hemme tarmfloraen eller undertrykke den bakterielle metabolismen.

Effekten av metotreksat på andre legemidler

Metotreksat øker plasmanivåene av merkaptopurin. Kombinasjonen av metotreksat og merkaptopurin kan derfor kreve dosejustering.

Man bør være klar over farmakokinetiske interaksjoner mellom metotreksat og 5-fluorouracil (økt $t_{1/2}$ for 5-fluorouracil). Dersom samtidig administrering er nødvendig, bør pasienten overvåkes for toksisitet av 5-fluorouracil og dosejusteringer bør vurderes ved behov.

Strålebehandling

Strålebehandling under metotreksatbehandling kan øke risikoen for bløtvevs- og osteonekrose.

Teofyllin og koffein

Metotreksat kan redusere clearance av teofyllin. Teofyllinnivået skal derfor overvåkes ved samtidig bruk av metotreksat.

Høyt inntak av koffein- eller teofyllinholdige drikker (kaffe, koffeinholdige drikker, svart te) bør unngås under metotreksatbehandling, siden effekten av metotreksat kan bli redusert på grunn av mulig interaksjon mellom metotreksat og metylxantiner ved adenosinreseptorene.

Infeksjonsfare og vaksineringer

Vaksinasjon med levende vaksiner hos pasienter som får kjemoterapeutiske midler kan føre til alvorlige og dødelige infeksjoner (se pkt. 4.3). På bakgrunn av dets mulige effekter på immunsystemet, kan metotreksat gi falske vaksine- og prøveresultater (immunologiske prosedyrer for måling av immunreaksjon). Under metotreksatbehandling må det ikke gis samtidig vaksinasjon med levende vaksiner (se pkt. 4.3 og 4.4).

Spesielt ved ortopedisk kirurgi der infeksjonsfaren er høy, må en kombinasjon av metotreksat og immunmodulerende legemidler brukes med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke bli gravide under metotreksatbehandling, og effektiv prevensjon skal brukes under metotreksatbehandling og deretter i minst 6 måneder (se pkt. 4.4). Før behandlingen starter, skal kvinner i fertil alder informeres om risikoen for misdannelser som knyttes til metotreksat, og graviditet skal utelukkes, f.eks. ved en graviditetstest. Under behandlingen skal graviditetstester gjentas ved klinisk funn (f.eks. etter et opphold i bruk av prevensjon). Kvinnelige pasienter i fertil alder skal veiledes om familieplanlegging.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat finnes i sædvæske. Metotreksat er påvist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risikoen for gentoksiske effekter på sædceller ikke kan utelukkes. Begrenset klinisk dokumentasjon angir ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter at far er eksponert for metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke). For høyere doser finnes det ikke tilstrekkelige data til å anslå risikoen for misdannelser eller spontanabort etter fars eksponering.

Som forholdsregel anbefales seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere å bruke sikker prevensjon under behandlingen av den mannlige pasienten og i minst 3 måneder etter at bruken av metotreksat er avsluttet. Menn bør ikke donere sæd under behandlingen eller i de 3 påfølgende månedene etter seponering av metotreksat.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert under graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og i opptil seks måneder etterpå, bør pasienten få medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på barnet forbundet med behandlingen. Det må utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte normal fosterutvikling.

I dyrestudier har metotreksat vist reproduksjonstoksisitet, spesielt i løpet av første trimester (se pkt. 5.3). Det er vist at metotreksat er teratogen hos mennesker. Det har blitt rapportert fosterdød, spontanabort og/eller medfødte misdannelser (f.eks. kraniofaciale, kardiovaskulære, i sentralnervesystemet og i ekstremiteter).

Metotreksat er en kraftig teratogen effekt på mennesker, med økt risiko for spontanabort, intrauterin veksthemming og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet.

- Spontanabort har blitt rapportert hos 42,5 % av gravide kvinner eksponert for lavdosebehandling med metotreksat (mindre enn 30 mg/uke), sammenlignet med 22,5 % hos pasienter med tilsvarende sykdom behandlet med andre legemidler enn metotreksat.
- Alvorlige misdannelser hos barn forekom ved 6,6 % av levendefødsler hos kvinner som ble eksponert for lavdosebehandling med metotreksat (mindre enn 30 mg/uke) under graviditet, sammenlignet med omtrent 4 % av levendefødsler hos pasienter med samme sykdom behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for metotreksateksponering under graviditet på over 30 mg/uke, men det forventes høyere forekomst av spontanaborter og medfødte misdannelser.

Når bruk av metotreksat er avbrutt før unnfangelse, er det rapportert om normale svangerskap.

Amming

Siden metotreksat går over i morsmelk og kan forårsake toksisitet hos spedbarn som ammes, er behandling kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Amming skal derfor avsluttes før behandling igangsettes.

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenesis og oogenesis og kan føre til redusert fertilitet. Metotreksat har vært rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker. I de fleste tilfeller ser disse effektene ut til å være reversible når behandlingen avbrytes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Symptomer på sentralnervesystemet, slik som fatigue (tretthet) og svimmelhet, kan forekomme under behandling. Metotreksat har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Vanligvis er frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger av metotreksat (MTX) relatert til dosen, dosefrekvensen, administrasjonsmåten og varigheten av eksponeringen.

De mest alvorlige bivirkningene av metotreksat omfatter benmargssuppresjon, lungetoksisitet, levertoksisitet, nyretoksisitet, nevrotoksisitet, tromboemboliske hendelser, anafylaktisk sjokk og Stevens-Johnsons syndrom.

De hyppigst observerte bivirkninger av metotreksat omfatter gastrointestinale lidelser (f.eks. stomatitt, dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, manglende appetitt) og unormale leverfunksjonstester (f.eks. økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), bilirubin, alkalisk fosfatase). Andre hyppige bivirkninger som forekommer er leukopeni, anemi, trombocytopeni, hodepine, tretthet, døsighet, pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumonitt, ofte forbundet med eosinofili, munnsår, diaré, eksantem, erytem og pruritus.

De fleste bivirkningene er reversible dersom de oppdages tidlig. Dersom bivirkninger oppstår bør dosen reduseres eller behandlingen avbrytes, og hensiktsmessige korrigerende tiltak bør iverksettes. Dette inkluderer bruk av kalsiumfolinat. Metotreksatbehandling bør kun gjenopptas med særlig forsiktighet, etter nøye vurdering av behovet for behandling og med økt oppmerksomhet på mulig residiverende toksisitet.

De mest relevante bivirkningene er hemming av det hematopoetiske systemet, samt gastrointestinale sykdommer.

Følgende overskrifter brukes for å klassifisere bivirkningene etter frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: Infeksjon (inkl. reaktivering av inaktiv kronisk infeksjon), sepsis, *Pneumocystis jiroveci* pneumoni.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Svært sjeldne: Lymfom (se «beskrivelse» nedenfor).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Leukopeni, anemi, trombocytopeni.

Mindre vanlige: Pancytopeni.

Svært sjeldne: Agranulocytose, alvorlig beinmargssuppresjon, lymfoproliferative sykdommer (se «beskrivelse» nedenfor).

Ikke kjent: Eosinofili.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Allergiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk.

Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon, immunsuppresjon.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Diabetes mellitus.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Depresjon, forvirring.

Sjeldne: Humørsvingninger.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, fatigue (utmattelse), døsighet.

Mindre vanlige: Svimmelhet.

Svært sjeldne: Smerter, muskelasteni, parestesi/hypoestesi, smaksendringer (metallsmak), krampeanfall, meningisme, akutt aseptisk meningitt, paralyse.

Ikke kjent: Encefalopati/leukoencefalopati.

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser, konjunktivitt.

Svært sjeldne: Nedsatt syn, retinopati.

Hjertesykdommer

Sjeldne: Perikarditt, perikardeffusjon, perikardial tamponade.

Karsykdommer

Sjeldne: Hypotensjon, tromboemboliske hendelser.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumonitt som ofte er forbundet med eosinofili (se pkt. 4.4).

Symptomer som tyder på potensielt alvorlig lungeskade (interstitiell pneumonitt) er: tørr, ikke-produktiv hoste, kortpustethet og feber (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige: Faryngitt

Sjeldne: Lungefibrose, kortpustethet og bronkialastma, pleuraeffusjon.

Ikke kjent: Epistakse, pulmonal alveolær blødning.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Stomatitt, dyspepsi, kvalme, manglende appetitt, abdominalsmerter.

Vanlige: Munnsår, diaré.

Mindre vanlige: Gastrointestinale sår og blødninger, enteritt, oppkast, pankreatitt.

Sjeldne: Gingivitt.

Svært sjeldne: Hematemese, hematoré, toksisk megakolon.

Sykdommer i lever og galleveier (se pkt. 4.4)

Svært vanlige: Forhøyede nivåer av transaminaser (ASAT, ALAT), alkalisk fosfatase og bilirubin.

Mindre vanlige: Cirrhose, fibrose og fettnekbrytning i leveren, redusert serumalbumin.

Sjeldne: Akutt hepatitt.

Svært sjeldne: Leversvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Eksantem, erytem, pruritus.

Mindre vanlige: Fotosensitivitetsreaksjoner, hårtap, økt antall revmatiske noder, herpes zoster, vaskulitt, herpetiform utbrudd i huden, urtikaria.

Sjeldne: Økt pigmentering, akne, ekkymose, petekkier, allergisk vaskulitt.

Svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), økte pigmentendringer i neglene, akutt paronyki, furunkulose, telangiektasi.

Ikke kjent: hidrosadenitt, erythema multiforme, onykolyse, avskalling av hud / eksfoliativ dermatitt.

Lesjoner med psoriasis kan forverres ved samtidig UV-behandling. Strålingsdermatitt og solbrenthet kan komme tilbake.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Artralgi, myalgi, osteoporose.

Sjeldne: Stressfraktur.

Ikke kjent: Osteonekrose i kjeven (sekundært til lymfoproliferative sykdommer).

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Betennelse og sårdannelse i urinblæren, nedsatt nyrefunksjon, vannlatingsforstyrrelser.

Sjeldne: Nyresvikt, oliguri, anuri, elektrolyttforstyrrelser.

Ikke kjent: Proteinuri.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: Betennelse og sårdannelse i vagina.

Svært sjeldne: Nedsatt libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser, vaginal utfloed.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Feber, infeksjon, svekket sårheling, hypogammaglobulinemi.

Svært sjeldne: Lokal skade (dannelse av steril verkebyll, lipodystrofi) på injeksjonsstedet etter intramuskulær eller subkutan administrasjon.

Ikke kjent: Frysninger, asteni, nekrose på injeksjonsstedet, ødem.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lymfom/lymfoproliferative sykdommer: Det har vært rapportert enkelttilfeller av lymfom og andre lymfoproliferative sykdommer, som har avtatt i flere tilfeller etter seponering av metotreksatbehandlingen.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger avhenger av doseringsnivået og hyppigheten av administrasjonen. Siden alvorlige bivirkninger kan oppstå selv ved lave doser, er det imidlertid avgjørende at pasienter overvåkes regelmessig av lege med korte intervaller.

Subkutan administrasjon av metotreksat tolereres godt lokalt. Det ble kun observert lette lokale hudreaksjoner som avtok under behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Toksisitet av metotreksat påvirker primært det hematopoetiske systemet.

Behandlingstiltak ved overdosering

Kalsiumfolinat er motgiften som nøytraliserer de toksiske bivirkningene av metotreksat effektivt.

Ved utilsiktet overdosering må en dose kalsiumfolinat, som er tilsvarende eller høyere enn overdosen med metotreksat, administreres intravenøst eller intramuskulært innen én time. Doseringen må fortsette til serumnivået av metotreksat er under 10^{-7} mol/l.

Ved alvorlig overdosering kan hydrering og urinalkalisering være nødvendig for å forhindre utfelling av metotreksat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Verken hemodialyse eller peritonealdialyse har vist seg å øke eliminasjonen av metotreksat. Effektiv fjerning av metotreksat er rapportert ved akutt, intermitterende hemodialyse ved bruk av "high flux"-dialysator.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver
ATC-kode: L04A X03

Antirevmatisk legemiddel til behandling av kroniske, inflammatoriske, revmatiske sykdommer og polyartrittiske former av juvenil idiopatisk artritt. Immunmodulerende og antiinflammatorisk middel.

Virkningsmekanisme

Metotreksat er en folsyreantagonist som tilhører gruppen av cytotoksiske midler som kalles antimetabolitter. Det virker ved kompetitiv hemming av enzymet dihydrofolatreduktase og hemmer dermed DNA- og RNA-syntesen. Det er enda ikke klart om effekten til metotreksat ved behandling av psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt og Crohns sykdom skyldes antiinflammatorisk eller immunsuppressiv virkning, og i hvilken grad en metotreksatindusert økning av ekstracellulære adenosinkonsentrasjoner ved betennelsesstedet bidrar til disse effektene.

En studie av ukentlige injeksjoner av metotreksat i en gruppe pasienter med kronisk aktiv Crohns sykdom (til tross for minst tre måneder med behandling med prednison), viste at metotreksat var mer effektiv enn placebo til å forbedre symptomene og redusere behovet for prednison. Totalt 141 pasienter ble tilfeldig delt inn i en 2:1 fordeling, der de enten fikk metotreksat (25 mg i uken) eller placebo. Etter 16 uker var 37 pasienter (39,4 %) i klinisk remisjon i gruppen som fikk metotreksat, sammenlignet med 9 pasienter (19,4 %, $P = 0,025$) i placebogruppen. Pasientene i metotreksatgruppen fikk samlet sett mindre prednison enn pasientene i placebogruppen og medianskåren deres på aktivitetsindeksen for Crohns sykdom var signifikant lavere enn i placebogruppen (henholdsvis $P = 0,0026$ og $P = 0,002$). [Feagan et al (1995)]

En studie av pasienter som var i remisjon etter 16 til 24 ukers behandling med 25 mg metotreksat, viste at en lav dose av metotreksat vedlikeholder remisjon. Pasienter ble tilfeldig delt inn i grupper som enten fikk en dose på 15 mg i.m. én gang i uken eller placebo i 40 uker. I uke 40 var 26 pasienter (65 %) i remisjon i metotreksatgruppen og færre trengte prednison for tilbakefall (28 %) sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 39 %, $P = 0,04$ og 58 % $P = 0,01$). [Feagan et al (2000)]

De uønskede hendelsene som ble observert i studiene med metotreksat for Crohns sykdom i kumulative doser, har ikke vist en annen sikkerhetsprofil for metotreksat enn profilen som allerede er kjent. Det må derfor tas lignende forholdsregler ved bruk av metotreksat i behandlingen av Crohns sykdom som ved andre revmatiske og ikke-revmatiske indikasjoner for metotreksat (se pkt. 4.4 og 4.6).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten ved subkutan, intravenøs og intramuskulær injeksjon kan sammenlignes og er tilnærmet 100 %.

Distribusjon

Omtrent 50 % metotreksat er bundet til serumproteiner. Ved distribusjon i kroppsvev finnes høye konsentrasjoner i form av polyglutamater i leveren, nyrene og spesielt i milten, der det kan lagres i uker eller måneder. Ved administrasjon i små doser går metotreksat over i vevsvæske i minimale mengder.

Biotransformasjon

Omtrent 10 % av den administrerte metotreksatdosen metaboliseres i lever. Hovedmetabolitten er 7-hydroksymetotreksat.

Eliminasjon

Utskillelsen skjer hovedsakelig i uendret form, primært renalt via glomerulær filtrasjon og aktiv utskillelse i proksimale tubuli.

Omtrent 5–20 % metotreksat og 1–5 % 7-hydroksymetotreksat elimineres via gallen. Det foreligger uttalt enterohepatisk sirkulasjon.

Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 6-7 timer og viser betydelig variasjon (3-17 timer).

Halveringstiden kan være opptil 4 ganger lenger enn normalt hos pasienter med et tredje distribusjonsområde (pleuraeffusjon, ascites).

Spesielle populasjoner

Ved nedsatt nyrefunksjon forsinkes eliminasjonen signifikant. Det er ikke kjent om eliminasjonen reduseres i forbindelse med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Studier av kronisk toksisitet hos mus, rotter og hunder viste toksiske effekter i form av gastrointestinale lesjoner, myelosuppresjon og levertoksisitet.

Mutagent og karsinogent potensiale

I langtidsstudier av metotreksat hos rotter, mus og hamster ble det ikke funnet at metotreksat har karsinogent potensiale. Metotreksat induserer gen- og kromosommutasjoner både *in vitro* og *in vivo*. Mutagen effekt mistenkes hos mennesker.

Reproduksjonstoksitet

Teratogene effekter er vist hos fire arter (rotter, mus, kaniner, katter). Hos rhesusaper oppstod ingen misdannelser som er relevante for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter av fargeløst glass (type I) med 1 ml volum med stempelpopper av klorbutylgummi (type I) og en fast kanyle med beskyttelseshette.

0,3 ml ferdigfylt sprøyte, i pakning av 1, 4, 5, 6, 10 eller 12.

0,4 ml ferdigfylt sprøyte, i pakning av 1, 4, 5, 6, 10 eller 12.

0,6 ml ferdigfylt sprøyte, i pakning av 1, 4, 5, 6, 10 eller 12.

0,8 ml ferdigfylt sprøyte, i pakning av 1, 4, 5, 6, 10 eller 12.

1,0 ml ferdigfylt sprøyte, i pakning av 1, 4, 5, 6, 10 eller 12.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndterings- og destruksjonsmetodene må være i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller som ammer skal ikke håndtere metotreksat.

Foresatte, omsorgspersoner og pasienter bør rådes til å oppbevare metotreksat utilgjengelig for barn, helst i et låst skap.

Utsiktet inntak kan være dødelig for barn.

Alle som håndterer metotreksat, bør vaske hender før og etter administrasjon av en dose. For å redusere risikoen for eksponering, bør foresatte og omsorgspersoner bruke engangshansker ved håndtering av metotreksat.

Kontakt med hud og slimhinner må unngås. Dersom metotreksat kommer i kontakt med hud eller slimhinner, bør området vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann.

Søl må tørkes opp umiddelbart.

Legemidlet bør inspiseres visuelt før bruk. Oppløsningen skal kun brukes dersom den er klar, fri for partikler og beholderen er uskadet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

14-9998

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. april 2015

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

08.01.2025