1. LEGEMIDLETS NAVN

Methotrexate Orion 2,5 mg tabletter
Methotrexate Orion 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Methotrexate Orion 2,5 mg tabletter:
Hver tablett inneholder metotreksatdinatrium tilsvarende 2,5 mg metotreksat (vannfri).
Hjelpestoff med kjent effekt: 77,8 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Methotrexate Orion 10 mg tabletter:
Hver tablett inneholder metotreksatdinatrium tilsvarende 10 mg metotreksat (vannfri).
Hjelpestoff med kjent effekt: 311,2 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Methotrexate Orion 2,5 mg tabletter:
Gul, rund, udrasjert, flat tablett, med delestrek og preget med ORN 57 på den ene siden, diameter 6 mm.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Methotrexate Orion 10 mg tabletter:
Gul, kapselformet, konveks, udrasjert tablett, preget med ORN 59 på den ene siden og med delestrek på den andre siden, lengde 14 mm og bredde 6 mm.
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Antirevmatikum*:* Aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter.
- Middel mot psoriasis: Alvorlig vedvarende invalidiserende psoriasis, som ikke gir tilstrekkelig respons på andre former av behandling slik som fototerapi, PUVA og retinoider, samt alvorlig psoriasisartritt hos voksne pasienter.
- Cytostatikum: Vedlikeholdsbehandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos voksne, ungdom og barn i alderen 3 år og over.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Viktig advarsel angående dosering av Methotrexate Orion (metotreksat):
Ved behandling av revmatiske lidelser, psoriasis eller alvorlig psoriasisartritt **skal** Methotrexate Orion (metotreksat) **kun brukes én gang i uken.** Feildosering av Methotrexate Orion (metotreksat) kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Vennligst les dette avsnittet i preparatomtalen svært nøye.

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 med metotreksat **én gang i uken** ved behandling av revmatiske lidelser, psoriasis eller alvorlig psoriasisartritt. Forskriveren bør spesifisere hvilken dag det skal tas på resepten.

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

Revmatoid artritt
Vanlig dose er 7,5 – 15 mg én gang i uken. Startdosen kan økes gradvis inntil optimal respons er oppnådd, men bør ikke overskride en total ukentlig dose på 25 mg. Doser på over 20 mg i uken kan være relatert til signifikant økning i toksisitet, særlig benmargssuppresjon. Etter dette bør dosen reduseres til den lavest mulig effektive vedlikeholdsdosen, som i de fleste tilfeller oppnås i løpet av 6 uker.

Psoriasis
Det anbefales at en testdose på 2,5-5,0 mg administreres én uke før behandlingsstart, for å utelukke uventede toksiske effekter. Dersom hensiktsmessige laboratorietester er normale én uke senere, kan behandling startes opp. Vanlig dose er 7,5-15 mg én gang i uken. Når det er nødvendig kan den ukentlige dosen økes opp til 25 mg. Doser på over 20 mg i uken kan være relatert til signifikant økning i toksisitet, særlig beinmargssuppresjon. Etter dette bør dosen reduseres til den lavest mulig effektive vedlikeholdsdose, som i de fleste tilfeller oppnås i løpet av 4-8 uker.

Pasienten skal være fullt ut informert om risikoene som foreligger, og legen bør være spesielt oppmerksom på forekomst av levertoksisitet ved å utføre leverfunksjonstester før behandling med metotreksat starter, og gjenta disse under behandlingen som beskrevet i pkt. 4.4 under "Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak". Målet med behandlingen bør være å redusere dosen til lavest mulig nivå med lengst mulig hvileperioder. Bruk av metotreksat kan muliggjøre retur til konvensjonell topisk behandling, noe som bør oppmuntres.

Cytostatikum

Dosering ved akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

Lavdose metotreksat brukes til vedlikeholdsbehandling av ALL hos barn som er 3 år og eldre, ungdom og voksne innenfor sammensatte protokoller i kombinasjon med andre cytostatika. Behandling bør følge aktuelle behandlingsprotokoller.
Vanlig aksepterte enkeltdoser ligger i området 20-40 mg/m^2 kroppsoverflate og gis vanligvis én gang ukentlig.

Dersom metotreksat blir administrert i kombinasjon med kjemoterapeutiske regimer, bør doseringen ta høyde for overlappende toksisiteter av de andre legemidlene.
Høyere dosering bør gis parenteralt.

Pediatrisk populasjon
Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pediatriske pasienter. Behandlingen bør følge nåværende godkjente behandlingsprotokoller for barn. Dosene er vanligvis basert på pasientens kroppsoverflate og vedlikeholdsbehandling utgjør en langtidsbehandling.
Bruk hos barn under 3 år er ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt hos denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Bruk hos eldre pasienter
Metotreksat bør brukes med den største forsiktighet hos eldre pasienter, og dosereduksjon bør vurderes på grunn av redusert lever- og nyrefunksjon samt lavere folatreserver som inntreffer ved økende alder.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Metotreksat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosen bør justeres som følger:

Doseanbefalinger

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Metotreksat bør administreres med stor forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, hos pasienter med signifikant aktiv eller tidligere leversykdom, spesielt som følge av alkoholforbruk. Metotreksat er kontraindisert hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Bruk hos pasienter med tredje distribusjonsområde (plevraeffusjoner, ascites)
Siden halveringstiden for 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).

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Signifikant nedsatt leverfunksjon
- Alkoholisme
- Signifikant nedsatt nyrefunksjon
- Eksisterende bloddyskrasi, slik som beinmargshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- Alvorlige akutte eller kroniske infeksjoner og immunsviktsyndromer
- Stomatitt, orale ulcerasjoner og kjent aktiv gastrointestinal ulcussykdom
- Amming (se pkt. 4.6)
- Under behandlingen med metotreksat må det ikke utføres vaksinering med levende vaksiner.

I tillegg for ikke-onkologiske indikasjoner
- Graviditet (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosering ved behandling av revmatoid artritt, psoriasis og alvorlig psoriasisartritt:

Pasienter skal informeres tydelig om at behandlingen skal administreres én gang i uka ved revmatoid artritt, psoriasis eller alvorlig psoriasisartritt.

Forskriver skal spesifisere hvilken dag legemidlet skal tas på resepten.

Forskriver skal forsikre seg om at pasientene forstår at metotreksat-tablettene bare skal tas én gang i uka.

Pasienter skal informeres om viktigheten av å holde seg til dosering én gang i uka.

Advarsler

Metotreksat bør kun administreres av leger med erfaring i bruk av antimetabolittbehandling.

Samtidig administrering av hepatotoksiske eller hematoksiske DMARD (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, for eksempel leflunomid) er ikke tilrådelig.

På grunn av muligheten for alvorlige, eller fatale toksiske reaksjoner, må pasienten informeres grundig av legen om risikoen ved bruk og være under kontinuerlig overvåkning. Pasientene må overvåkes nøye under behandling slik at tegn på mulige toksiske effekter eller bivirkninger kan bli oppdaget og undersøkt raskest mulig.

Det kreves spesielt nøye overvåkning av pasienten etter tidligere strålebehandling (spesielt i pelvis), funksjonsnedsettelse av det hematopoetiske system (f.eks. etter tidligere stråle- eller kjemoterapi), svekket generell tilstand samt høy alder, og hos svært unge barn.

På grunn av risikoen for alvorlige eller til og med fatale toksiske reaksjoner, skal pasientene grundig informeres av behandlende lege om risikoene ved behandlingen (også tidlige tegn og symptomer på toksisitet) og anbefalt sikkerhetstiltak. Pasienter skal informeres om at de må varsle legen umiddelbart ved alle tilfeller av symptomer på overdosering, og at symptomer på overdose må overvåkes (inkludert rutinemessige laboratorietester).

Doser som overstiger 20 mg/uke kan være forbundet med betydelig økning i toksisitet, spesielt benmargssuppresjon.

På grunn av forsinket utskillelse av metotreksat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør disse pasientene behandles med særlig forsiktighet og bare med lave doser metotreksat (se pkt. 4.2).

Metotreksat må brukes med stor forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, hos pasienter som har en signifikant leversykdom, spesielt om dette er/var alkoholrelatert (se pkt. 4.2 og 4.3).

Fertilitet og reproduksjon

Fertilitet
Nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelse og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling. Dette påvirker spermatogenesen og oogenesen i tiden det administreres. Effektene virker å være reverserbare ved seponering av behandlingen.

Teratogenitet - reproduksjonsrisiko
Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjon, tap av graviditet og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6). Ved ikke-onkologiske indikasjoner må graviditet avkreftes før metotreksat brukes. Dersom kvinner i seksuelt moden alder behandles, må sikker prevensjon brukes under behandling og i minst seks måneder etter behandlingen.

For prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Anbefalte undersøkelser og sikkerhetstiltak

Før igangsetting av behandling eller ved gjenopptagelse av behandling etter en restitusjonsperiode
Fullstendig blodtelling med differensialtelling av blodceller og blodplater, måling av leverenzymer, bilirubin, serumalbumin, nyrefunksjon samt brystrøntgen. Dersom det er klinisk indisert, skal tuberkulose, hepatitt B og hepatitt C utelukkes.

Under behandling
Testene nedenfor må utføres ukentlig i de første to ukene, deretter annenhver uke den neste måneden og deretter, avhengig av pasientens leukocyttnivå og stabilitet, minst én gang i måneden de neste seks månedene og deretter minst hver tredje måned.

Økt hyppighet av kontroller bør vurderes ved doseøkning. Spesielt eldre pasienter bør overvåkes med korte mellomrom for tidlige tegn på toksisitet (se pkt. 4.2).

– Undersøkelse av munnhule og hals for *endringer i slimhinnen*.

– *Fullstendig blodtelling* med differensialtelling av blodceller og blodplater. Metotreksat-indusert hematopoietisk suppresjon kan oppstå plutselig og ved tilsynelatende trygge doser. Enhver alvorlig reduksjon av antall leukocytter eller blodplater er en indikasjon på umiddelbar seponering av behandlingen og at hensiktsmessig støttebehandling skal igangsettes. Pasienter bør oppmuntres om å rapportere alle tegn og symptomer på infeksjon til legen. Hos pasienter som samtidig bruker hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid), skal antall blodceller og blodplater overvåkes nøye.

– *Leverfunksjonstester* – man må være spesielt oppmerksom på begynnende levertoksisitet. Behandling skal ikke initieres, eller skal seponeres, ved vedvarende eller signifikante avvik på leverfunksjonstester, andre ikke-invasive undersøkelser av leverfibrose, eller leverbiopsier.

  Forbigående økninger i transaminaser til to eller tre ganger over øvre normalområde, er rapportert hos pasienter med en frekvens på 13-20 %. Vedvarende forhøyede leverenzymer og/eller reduksjon av serumalbumin kan indikere alvorlig levertoksisitet. Ved vedvarende økte leverenzymer, skal dosereduksjon eller seponering vurderes.

  Det er ikke sikkert at avvik på leverfunksjonstester ses før histologiske forandringer, fibrose og, mer sjeldent, levercirrhose oppstår. Det finnes cirrhosetilfeller der transaminasenivåene er normale. Ikke-invasive diagnostiske metoder for å overvåke levertilstanden skal derfor vurderes, i tillegg til leverfunksjonstester. Leverbiopsi skal vurderes på individuell basis, tatt i betraktning pasientens komorbiditeter og anamnese samt risikoer relatert til biopsi. Risikofaktorer for levertoksisitet inkluderer tidligere overdreven alkoholbruk, vedvarende forhøyede leverenzymer, leversykdom i anamnesen, familiehistorie med arvelige leversykdommer, diabetes mellitus, overvekt og tidligere kontakt med levertoksiske legemidler eller kjemiske forbindelser og langvarig behandling med metotreksat.

  Andre levertoksiske legemidler skal ikke gis under behandling med metotreksat, med mindre det er helt nødvendig. Alkoholbruk bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Leverenzymer skal overvåkes nøyere hos pasienter som samtidig bruker andre levertoksiske legemidler.

  Økt forsiktighet skal utvises hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus, ettersom levercirrhose i isolerte tilfeller utviklet seg uten økning av transaminaser under metotreksatbehandling.

– *Nyrefunksjon* bør overvåkes ved nyrefunksjonstester og urinprøver. Hvis nivåer av serumkreatinin er forhøyet, bør dosen reduseres. Hvis kreatininclearance er < 30 ml/min, bør behandling med metotreksat ikke gis (se pkt. 4.2 og 4.3).

  Behandling med middels høye og høye doser med metotreksat bør ikke igangsettes dersom pH-verdien i urinen er < 7,0. Alkalisering av urinen må testes med gjentatt pH-overvåking (verdi større enn eller lik 6,8) i minst 24 timer etter oppstart av administrasjon av metotreksat.

– *Luftveisundersøkelse* – pasienter må overvåkes for symptomer på en svekkelse av lungefunksjonen og lungefunksjonsprøver må gjennomføres hvis nødvendig. Lungerelaterte symptomer (spesielt en ikke-produktiv tørrhoste) eller ikke-spesifikk pneumonitt som oppstår under metotreksatbehandling, kan tyde på en potensielt farlig lesjon og krever seponering av behandling og nøye overvåking. Selv om det kliniske bildet varierer, lider pasienter med metotreksat-induserte lungesykdommer vanligvis av feber, hoste, dyspné eller hypoksemi. Et brystrøntgen må tas for å utelukke en infeksjon. Akutt eller kronisk interstitiell pneumoni, ofte i forbindelse med eosinofili, kan forekomme og dødsfall er rapportert. Pasientene skal informeres om risikoen for pneumoni og rådes til å kontakte lege umiddelbart dersom de utvikler vedvarende hoste eller vedvarende 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 skal seponeres hos pasienter med lungesymptomer, og det må foretas en umiddelbar undersøkelse (inkludert brystrøntgen) for å utelukke infeksjon og tumorer. Dersom man mistenker metotreksat-indusert lungesykdom, bør behandling med kortikosteroider igangsettes og behandlingen med metotreksat skal ikke gjenopptas.

  Ved lungesymptomer er rask diagnostisering og seponering av metotreksatbehandlingen påkrevet. Lungesykdommer som er indusert av metotreksat, slik som pneumonitt, kan oppstå akutt når som helst under behandlingen, er ikke alltid fullstendig reversible og har allerede blitt rapportert ved alle doseringer (inkludert lavdose på 7,5 mg/uke).

  Opportunistiske infeksjoner kan forekomme under metotreksatbehandling, inkludert *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, som kan ha et dødelig utfall. Hvis en pasient utvikler lungesymptomer, skal muligheten for *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni tas med i vurderingen.

  Spesiell forsiktighet er påkrevet hos pasienter med nedsatt lungefunksjon.

  Spesiell forsiktighet er også påkrevet dersom det foreligger inaktive, kroniske infeksjoner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) på grunn av muligheten for aktivering av disse infeksjonene.

Nedsatt nyrefunksjon og pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon
Siden metotreksat hovedsakelig utskilles via nyrene, kan økte konsentrasjoner forventes ved nedsatt nyrefunksjon, noe som kan resultere i alvorlige bivirkninger.

Dersom det er mulighet for nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre personer), bør overvåking foretas med kortere mellomrom. Dette gjelder spesielt ved samtidig administrering av legemidler som påvirker eliminasjonen av metotreksat, eller forårsaker nyreskade (f.eks. NSAIDs) eller som kan medføre hematopoietisk svekkelse (se pkt. 4.5).

Dersom risikofaktorer som nyrefunksjonslidelser er tilstede, inkludert lett nedsatt nyrefunksjon, anbefales ikke samtidig administrering av NSAIDs. Dehydrering kan også forsterke de toksiske virkningene av metotreksat. (Se overvåking av nyrefunksjon).

Immunsystemet
På grunn av effekten på immunsystemet kan metotreksat svekke responsen på vaksinasjoner og påvirke resultatet av immunologiske tester. Samtidig vaksinering med levende vaksiner bør ikke gis.

Maligne lymfomer
Maligne lymfomer kan forekomme hos pasienter som behandles med lavdose metotreksat, og i slike tilfeller må behandlingen seponeres. Dersom lymfomene ikke forsvinner spontant, må cytotoksisk behandling igangsettes.

Plevraeffusjoner eller ascites
Plevraeffusjoner og ascites bør dreneres før igangsetting av metotreksatbehandling (se pkt. 4.2).

Tilstander som fører til dehydrering som f.eks. oppkast, diaré eller stomatitt
Tilstander som fører til dehydrering som f.eks. oppkast, diaré eller stomatitt kan øke toksisiteten som følge av økte virkestoffnivåer. I dette tilfellet må metotreksatbehandling avbrytes inntil symptomene har forsvunnet.

Det er viktig å identifisere mulige forhøyede nivåer av virkestoff innen 48 timer etter behandling, ellers kan toksisiteten til metotreksat være irreversibel.

Diaré og ulcerøs stomatitt kan være tegn på toksiske effekter. I slike tilfeller må behandlingen avbrytes, ellers kan det oppstå hemoragisk enteritt og fatal tarmperforasjon. Dersom det oppstår hematemese, svartfarget avføring eller blodig avføring, må behandlingen avbrytes.

Folsyretilskudd
Dersom akutt metotreksattoksisitet forekommer kan pasientene ha behov for behandling med folinsyre. Hos pasienter med revmatoid artritt eller psoriasis, kan tilskudd av folsyre eller folinsyre redusere metotreksattoksisitet, som f.eks. gastrointestinale symptomer, stomatitt, alopesi og forhøyede leverenzymer.

Det anbefales å kontrollere nivåer av vitamin B12 før oppstart av folsyretilskudd, spesielt hos voksne over 50 år, da inntak av folsyre kan maskere vitamin B12-mangel.

Vitamintilskudd
Vitaminpreparater eller andre preparater som inneholder folsyre, folinsyre eller derivater av disse kan redusere effekten av metotreksat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fotosensibilitet
Fotosensibilitet manifestert ved en overdrevet solforbrenningsreaksjon er observert hos noen personer som tar metotreksat (se pkt. 4.8). Eksponering for intense sol- eller UV-stråler bør unngås med mindre det er medisinsk indisert. Pasienter bør bruke tilstrekkelig solbeskyttelse for å beskytte seg mot intenst sollys.

Strålingsindusert dermatitt og solbrenthet kan dukke opp igjen under metotreksatbehandling («recall»-reaksjon). Psoriatiske lesjoner kan forverres ved UV-stråling og samtidig administrering av metotreksat.

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

Encefalopati/leukoencefalopati
Siden tilfeller av encefalopati/leukoencefalopati har forekommet hos kreftpasienter som ble behandlet med metotreksat, kan det heller ikke utelukkes for pasienter uten kreftindikasjoner.

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.

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Levertoksiske legemidler
På grunn av den potensielt 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 overvåking av leverenzymer. Alkoholinntak bør unngås ellers begrenses (se pkt. 4.4).
Potensielt 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 (se pkt. 4.4).

Administrering av ytterligere hematotoksiske legemidler øker sannsynligheten for alvorlige hematotoksiske bivirkninger av metotreksat. Samtidig administrasjon av metamizol og metotreksat kan øke den hematotoksiske effekten av metotreksat, særlig hos eldre. Derfor bør samtidig administrering unngås. Samtidig administrering med leflunomid øker risikoen for pancytopeni.

I tilfeller hvor (for-)behandling med legemidler som kan ha potensielle bivirkninger på benmargen (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 dinitrogenoksid potenserer effekten av metotreksat på folatmetabolismen og fører til økt toksisitet, som alvorlig uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt, samt økt alvorlig, uforutsigbar nevrotoksisitet ved intratekal administrering. Selv om denne effekten kan reduseres ved å administrere kalsiumfolinat, bør samtidig bruk av dinitrogenoksid og metotreksat unngås.

Selv om kombinasjonen av metotreksat og sulfasalazin kan føre til økt effekt av metotreksat og dermed flere bivirkninger som følge av hemmet folsyresyntese via sulfasalazin, er slike bivirkninger kun observert i sjeldne enkelttilfeller gjennom flere studier.

Vitaminpreparater eller andre produkter som inneholder folsyre, folinsyre eller derivater av disse, kan redusere effekten til metotreksat (se pkt. 4.4).

Ciklosporin
Ciklosporin kan forsterke effekten og toksisiteten av metotreksat. Ved bruk av denne kombinasjonen er det fare for overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.

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 prevensjonsmidler, amidopyrinderivater, doksorubicin, p-aminobenzosyre, visse antibiotika som penicilliner (f.eks. amoksicillin), 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-steroide 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 via nyrene av metabolitten 7-hydroksymetotreksat med myalgi og skjelvinger.

Penicilliner (f.eks. amoksicillin), 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 cytostatiska.

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 å avbryte 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 det enterohepatiske kretsløpet 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.

Teofyllin og koffein
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.

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

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.

Strålebehandling
Strålebehandling under metotreksatbehandling kan øke risikoen for bløtvevs- og osteonekrose (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Kvinner må ikke bli gravide under metotreksatbehandling, og effektive prevensjonsmidler må brukes under og i minst 6 måneder etter avsluttet metotreksatbehandling (se pkt. 4.4).

Før oppstart av behandling må kvinner i fertil alder informeres om risikoen for misdannelser forbundet med metotreksat, og graviditet må avkreftes med sikkerhet med egnede midler, f.eks. en graviditetstest. Under behandlingen bør graviditetstester gjentas ved klinisk behov (f.eks. etter opphold i prevensjon). Fertile kvinnelige pasienter må informeres om forebygging og planlegging av graviditet.

Prevensjon hos menn
Det er ikke kjent om metotreksat er til stede i sæd. Metotreksat er vist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risikoen for gentoksiske effekter på spermceller ikke kan utelukkes helt. Begrensede kliniske bevis indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter paternal eksponering for lavdose metotreksat (mindre enn 30 mg/uke). For høyere doser er det utilstrekkelig data til å estimere risikoen for misdannelser eller spontanabort etter paternal eksponering.

Som en forsiktighetsregel anbefales seksuelt aktive mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere å bruke sikker prevensjon under behandlingen av den mannlige pasienten og i minst 3 måneder etter avslutning av metotreksat. Menn skal ikke donere sæd i løpet av behandlingen eller i 3 måneder etter avslutning av behandlingen.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert under graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Dersom graviditet oppstår under behandling med metotreksat og opptil seks måneder etterpå, bør det gis medisinske råd vedrørende risikoen for skadelige effekter på barnet forbundet med behandlingen, og ultrasonografiundersøkelser bør utføres for å bekrefte normal fosterutvikling.

I dyrestudier har metotreksat vist reproduksjonstoksiske effekter, spesielt i første trimester (se pkt. 5.3). Det er vist at metotreksat er teratogent hos mennesker og det er rapportert fosterdød, aborter og/eller medfødte misdannelser (f.eks. i kraniet og ansiktsskjelettet, kardiovaskulære, i sentralnervesystemet og relatert til ekstremiteter). Metotreksat er et kraftig humant teratogen, med økt risiko for spontanabort, intrauterin veksthemming og medfødte misdannelser ved eksponering under svangerskapet.

• Spontanabort har blitt rapportert hos 42,5 % av gravide kvinner eksponert for lavdose metotreksatbehandling (mindre enn 30 mg/uke) sammenlignet med en rapportert frekvens på 22,5 % hos sykdomsmatchede pasienter behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

• Alvorlige misdannelser forekom hos 6,6 % av levende fødsler hos kvinner som var eksponert for lavdose metotreksatbehandling (mindre enn 30 mg/uke) under svangerskapet, sammenlignet med omtrent 4 % av levende fødsler hos sykdomsmatchede pasienter behandlet med andre legemidler enn metotreksat.
Utilstrekkelige data er tilgjengelig for metotreksateksponering under svangerskapet høyere enn 30 mg/uke, men det forventes høyere forekomst av spontanaborter og medfødte misdannelser, særlig ved doser som er vanlig å bruke ved onkologiske indikasjoner.

Når metotreksat ble seponert før befruktning, ble det rapportert om normale graviditeter.

Når metotreksat brukes ved onkologiske indikasjoner bør det ikke administreres under graviditet, spesielt i første trimester av graviditeten. I hvert enkelt tilfelle bør fordelen med behandlingen veies opp mot mulig risiko for fosteret. Dersom legemidlet brukes under graviditet eller dersom pasienten blir gravid under behandling med metotreksat, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Siden metotreksat går over i morsmelk og kan forårsake toksisitet hos diende spedbarn, er behandling kontraindisert i ammeperioden (se pkt. 4.3). Amming skal derfor stoppes før behandling igangsettes.

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenesen og oogenesen og kan redusere fertiliteten. Hos mennesker er metotreksat rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré. Disse effektene virker å være reverserbare etter seponering av behandlingen i de fleste tilfeller. Ved onkologiske indikasjoner rådes kvinner som planlegger å bli gravide å konsultere med et genetisk rådgivningssenter, hvis mulig, før behandling. Menn bør søke råd om muligheten for å konservere sæd før behandling igangsettes da metotreksat kan være gentoksisk ved høyere doser (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Symptomer fra sentralnervesystemet, slik som fatigue og svimmelhet, kan forekomme under metotreksatbehandling og kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger avhenger vanligvis av doseringsnivået, doseringshyppighet, administreringsmetoden og eksponeringsvarigheten.

I antineoplastisk behandling er benmargssuppresjon og mukositt de dominerende dosebegrensende toksiske effektene av metotreksat. Alvorlighetsgraden av disse bivirkningene er avhengige av dosen, administrasjonsmåte og varigheten av behandlingen med metotreksat. Mukositt oppstår vanligvis rundt 3 til 7 dager etter oppstart med metotreksat, leukopeni og trombocytopeni følger noen dager

senere. Hos pasienter med normale eliminasjonsmekanismer er benmargssuppresjon og mukositt vanligvis reversible i løpet av 14 til 28 dager.

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

De hyppigst rapporterte bivirkningene (svært vanlige) av metotreksat omfatter gastrointestinale lidelser (f.eks. stomatitt, dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, appetittløshet) og unormale leverfunksjonstester (f.eks. økt alanin aminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), bilirubin, alkalisk fosfatase). Andre hyppige (vanlige) rapporterte bivirkninger er leukopeni, anemi, trombocytopeni, hodepine, tretthet, døsighet, pneumoni, interstitiell alveolitt/pneumoni ofte forbundet med eosinofili, munnsår, diaré, eksantem, erytem og pruritus.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkningene er avhengig av dosenivå og hyppighet av administrasjon av metotreksat. Siden alvorlige bivirkninger imidlertid kan oppstå selv ved lave doser, er det svært viktig for behandlende lege å overvåke pasientene nøye (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Frekvensene til bivirkningene er klassifisert som følger: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til <1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjoner	Opportunistiske infeksjoner	Herpes zoster Sepsis Reaktivering av inaktiv kronisk infeksjon	*Pneumocystis jiroveci* pneumoni	Sepsis med fatalt utfall
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Lymfom[1]			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni Trombocyto-peni Anemi	Benmargs-suppresjon Pancytopeni Agranulocytose Hematopoetiske lidelser	Megaloblastisk anemi	Hypogamma-globulinemi Aplastisk anemi Lymfoproliferativ sykdom Nøytropeni Lymfadenopati	Eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoide reaksjoner Allergiske reaksjoner Anafylaktisk sjokk		Immunsuppresjon	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer			Diabetes mellitus			
Psykiatriske lidelser			Depresjon Forvirring	Humør-svingninger	Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet Fatigue	Kramper Vertigo	Hemiparese Parese	Cerebralt ødem Akutt aseptisk meningitt med	Encefalopati/ Leukoen-cefalopati

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		Søvnighet			meningismе (lammelse, oppkast) Irritasjon Dysartri Afasi Døsighet Forbigående ubestemmelig kognitiv dysfunksjon Dysartri Uvanlige kranieføleIser Smerter, muskulær asteni Parestesi/hypo-estesi Endringer i smakssansen (metallisk smak)	
Øye-sykdommer				Alvorlige synsforstyrrelser	Konjunktivitt Nedsatt syn Retinopati	
Hjerte-sykdommer				Perikardial effusjon Perikarditt Perikard tamponade		
Kar-sykdommer			Neseblødninger	Hypotensjon Trombo-embolisme	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Interstitiell alveolitt/pneumonititt (kan være fatal)	Interstitiell fibrose	Respiratorisk paralyse Dyspné Faryngitt[2] Bronkial astma	Kronisk interstitiell obstruktiv lungesykdom Pleuritt Tørrhoste Plevraeffusjon	Alveolitt Pulmonal alveolær blødning[3]
Gastro-intestinale sykdommer[4]	Stomatitt Anoreksi Kvalme Oppkast Dyspepsi Abdominal-smerter	Sår i munnen Diaré	Gastrointestinale sårdannelser og blødninger	Pankreatitt Gingivitt Enteritt Melena	Toksisk megakolon Hematemese	
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet alkalisk fosfatase og bilirubin Forhøyet transaminase-konsentrasjon (ALAT, ASAT)		Cirrhose, Fibrose og fettnedbrytning av leveren Redusert serumalbumin	Hepatotoksisitet Akutt hepatitt	Reaktivering av kronisk hepatitt Leversvikt	
Hud- og		Erytematøst	Allergisk	Økt pigmentering	Akutt paronyki	Avskalling av

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
underhuds-sykdommer		utslett Eksantem Kløe Alopeci	vaskulitt Herpetiform hudutslett Stevens-Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse Økning av revmatiske noduli Økt pigmentering i hud Nedsatt sårheling Fotosensitivitets-reaksjoner	av neglene Akne Petekkier Pigment-forandringer Urtikaria Erythema multiforme Smertefull skade på psoriasislesjoner Sårdannelse i huden Onykolyse	Telangiektasi Furunkulose Ekkymose Hidrosadenitis	hud / eksfolierende dermatitt
Sykdommer i muskler, bindeledd og skjelett			Osteoporose Artralgi Myalgi	Stressfraktur		Osteonekrose i kjeven (sekundært til lymfo-proliferative sykdommer)
Sykdommer i nyre og urinveier			Forstyrret vannlating Inflammasjon og sår i urinblæren (eventuelt med hematuri) Nyresvikt Nefropati	Oliguri Anuri Elektrolytt-forstyrrelser	Dysuri Azotemi Cystitt Hematuri Proteinuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Vaginal inflammasjon og sårdannelse	Impotens Menstruell dysfunksjon	Nedsatt libido Defekt oogenese eller spermatogenese Midlertidig oligospermi, infertilitet Vaginal utflod Vaginal blødning Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Frysninger			Asteni Ødem
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer						Økt risiko for toksiske reaksjoner (nekroser i mykt vev, osteonekrose) ved radioterapi. Psoriasis-lesjoner kan bli verre ved samtidig eksponering til metotreksat og ultrafiolett stråling.

[1] Kan være reversibelt (se pkt. 4.4).
[2] Se pkt. 4.4.
[3] Har blitt rapportert for metotreksat brukt ved revmatologiske og relaterte indikasjoner.
[4] Alvorlige gastrointestinale bivirkninger krever ofte dosereduksjon. Ulcerøs stomatitt og diaré krever seponering av metotreksatbehandlingen på grunn av risikoen for ulcerøs enteritt og fatal intestinal perforasjon.

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:
Toksisitet av metotreksat påvirker hovedsakelig de hematopoetiske og gastrointestinale systemene. Symptomer inkluderer leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmargshemming, mukositt, stomatitt, oral ulcerasjon, kvalme, oppkast, gastrointestinal ulcerasjon og gastrointestinal blødning. Noen pasienter viste ikke tegn på overdose.
Det finnes rapporter om dødsfall på grunn av sepsis, septisk sjokk, nyresvikt og aplastisk anemi.

Tilfeller av overdose er rapportert, noen ganger fatale, på grunn av feilaktig daglig inntak i stedet for ukentlig inntak av oral metotreksat. I disse tilfellene har symptomene som har blitt rapportert vært hematologiske og gastrointestinale reaksjoner.

Behandling:
Kalsiumfolinat er den spesifikke motgiften for å nøytralisere de toksiske bivirkningene av metotreksat. Ved utilsiktet overdosering må en dose kalsiumfolinat tilsvarende eller høyere enn overdosen med metotreksat administreres intravenøst eller intramuskulært innen én time. Observasjon av metotreksatkonsentrasjon i serum er relevant for å bestemme den riktige dosen kasiumfolinat og lengden av behandlingen.

Ved kraftig 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 forbedre 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:
Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X03

Metotreksat (4-amino-10-metylfolsyre) er en folsyreantagonist som hemmer reduksjonen av folsyre, noe som fører til redusert cellulær spredning. Metotreksat kommer inn i cellene via et aktivt transportsystem for reduserte folater. Som resultat av polyglutamylering av metotreksat forårsaket av enzymet folylpolyglutamatsyntease øker varigheten av den cytotoksiske effekten av virkestoffet i cellen. Metotreksat er en fase-spesifikk substans, og dets hovedeffekt er i S-fasen i mitosen. Vanligvis virker den mest effektivt på aktivt prolifererende vev, slik som maligne celler, benmarg, føtale celler, hudepitel, orale og intestinale slimhinner så vel som urinblæreceller. Da celledelingen til maligne celler skjer raskere enn celledelingen til de fleste normale celler, kan metotreksat forsinke celledelingen hos maligne celler uten å skade normalt vev.

Kalsiumfolinat er en folsyre som brukes til å beskytte normale celle mot den toksiske virkningen av metotreksat. Kalsiumfolinat kommer inn i celler via samme spesifikke transportmekanisme, blir

konvertert til aktive folater i cellen og reverserer hemningen av syntesen til forstadier for DNA og RNA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Virkningen av oralt administrert metotreksat er avhengig av dosestørrelsen. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 1-4 timer. Vanligvis blir en dose metotreksat på 30 mg/m^2 eller mindre absorbert raskt og fullstendig. Biotilgjengeligheten for oralt administrert metotreksat er høy (80-100 %) ved doser på 30 mg/m^2 eller mindre. Ved doser på mer enn 30 mg/m^2 blir absorpsjonen ikke-lineær, og absorpsjon av doser som overskrider 80 mg/m^2 er ufullstendig.

Distribusjon
Omtrent 50 % av metotreksat er bundet til serumproteiner. Ved distribusjon inn i kroppsvev kan høye konsentrasjoner i form av polyglutamater finnes særlig i lever, nyrer og milt, og kan holdes tilbake i uker eller måneder. Ved administrasjon av små doser passerer minimale mengder metotreksat inn i cerebrospinalvæsken.

Biotransformasjon
Omtrent 10 % av administrert metotreksatdose metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten er 7-hydroksymetotreksat.

Eliminasjon
Ekskresjon finner sted, hovedsakelig i uendret form, primært via glomerulær filtrering og aktiv utskillelse i proksimal tubuli.
Omtrent 5-20 % metotreksat og 1-5 % 7-hydroksymetotreksat elimineres via nyrene med uttalt enterohepatisk sirkulasjon.

Terminal halveringstid er gjennomsnittlig 6-7 timer og viser betydelig variasjon (3-17 timer). Halveringstiden kan bli forsinket til 4 ganger normal lengde hos pasienter som har et tredje distribusjonsområde (plevraeffusjoner, ascites).

Spesielle populasjoner
I tilfeller med nyresvikt er eliminasjonen signifikant forsinket.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av kronisk toksisitet hos mus, rotte og hund viste toksiske effekter i form av gastrointestinale lesjoner, myelosuppresjon og levertoksisitet. Dyrestudier viser at metotreksat nedsetter fertilitet og er embryo- og føtotoksisk. Teratogene effekter er vist hos fire arter (rotte, mus, kanin, katt). Hos rhesusape oppstod ingen misdannelser. Metotreksat har mutagen effekt *in vivo* og *in vitro*. Det finnes bevis for at metotreksat forårsaker kromosomfeil i dyreceller og i humane benmargsceller, men den kliniske betydningen av disse funnene er ikke fastslått. Studier av karsinogenitet hos gnagere indikerer ikke økt forekomst av tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevar blisterpakningen i ytre emballasje for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Al blisterpakning.
2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 og 120 tabletter.
10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 og 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Korrekte metoder for sikker håndtering av cytotoksiske preparater bør benyttes. Alle som håndterer metotreksat skal vaske hender før og etter administrasjon av en dose. Engangshansker bør brukes når man håndterer metotreksat tabletter. Gravide kvinner, kvinner som planlegger å bli gravide eller som ammer bør unngå å håndtere metotreksat tabletter, hvis mulig.

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

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

Utilsiktet inntak kan være dødelig for barn.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 15-10793
10 mg: 15-10794

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. oktober 2019

Dato for siste fornyelse: 06. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

16.05.2025