

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methotrexate SanoSwiss 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg metotreksat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Utbredt kronisk psoriasis, særlig hos eldre og invalidiserte når annen terapi svikter. Aktiv reumatoid artritt hos voksne, som ikke kan kontrolleres med antiinflammatoriske midler (NSAID), antimalariamidler, sulfasalazin, penicillamin eller gullpreparat, eller når det foreligger kontraindikasjoner for bruk av disse midler.

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.

Dosering

Viktig advarsel om dosering av Methotrexate SanoSwiss (metotreksat)

Ved behandling av revmatoid artritt og psoriasis **skal Methotrexate SanoSwiss (metotreksat) tas kun én gang i uken**. Feil dosering ved bruk av Methotrexate SanoSwiss (metotreksat) kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Les dette punktet i preparatomtalen svært nøye.

Forskrivende lege bør påse at pasientene eller omsorgspersonene deres er i stand til å overholde behandlingsplanen med ukentlig dosering.

Fatal toksisitet i forbindelse med utilsiktet daglig dosering i stedet for ukentlig dosering er rapportert, spesielt hos eldre. Det bør understrekes for pasienten at anbefalt dose ved revmatoid artritt og psoriasis er én gang i uken. Forskrivende lege bør også angi på resepten hvilken ukedag dosen skal tas.

Psoriasis: Anbefalt initial dose er en enkel dose på 7,5 mg én gang i uken, alternativt 2,5 mg tre ganger i løpet av 24 timer (12-timers intervaller) én gang i uken.

Reumatoid artritt: Initialt 7,5 mg pr. uke.

For begge indikasjonene gjelder: Terapeutisk effekt oppnås vanligvis innen 6 uker, og pasientens tilstand forbedres ytterligere i løpet av de neste 12 uker eller lengre tid. Dersom behandlingseffekt ikke

er oppnådd etter 6-8 uker, og ingen toksiske symptomer opptrer, kan dosen økes trinnvis med 2,5 mg pr. uke. Vanligvis ligger optimal ukedose i intervallet 7,5-15 mg pr. uke, og dosen bør ikke overskride 20 mg pr. uke. Hvis ingen respons oppnås etter 8 uker på maksimal dose, bør metotreksat seponeres. Når respons er oppnådd, reduseres vedlikeholdsdosen mest mulig. Optimal terapidurasjon er foreløpig ukjent, men preliminare data indikerer at initialt oppnådd respons kan vedvare minst 2 år på vedlikeholdsdose. Ved seponering, som kan skje direkte, kan symptomene komme tilbake i løpet av 3-6 uker.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Metotreksat bør administreres med stor forsiktighet til pasienter med signifikant pågående eller tidligere leversykdom, spesielt forårsaket av alkoholbruk. Dosen av metotreksat bør reduseres.

Eldre

På grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon og reduserte folatlagre bør metotreksat brukes med ekstrem forsiktighet til eldre pasienter. En dosereduksjon bør vurderes og disse pasientene bør monitoreres tett for tidlige tegn på toksisitet.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør fortrinnsvis tas hele. Forholdsregler vedrørende håndtering eller administrering av dette legemidlet: Se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min, se pkt. 4.2 og 4.4)
- Alvorlig benmargsskade / hematologisk påvirkning
- Alkoholisme
- Reumatoide lungeforandringer eller lungesykdom
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)

Ved høydosebehandling:

Nedsatt nyrefunksjon, ascites og omfattende pleuraeksudat.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forskrivende lege bør angi på resepten hvilken ukedag dosen skal tas.

Forskrivende lege bør forsikre seg om at pasienten forstår at Methotrexate SanoSwiss (metotreksat) kun skal tas én gang i uken. Pasienten bør informeres om viktigheten av å overholde det ukentlige doseringsregimet.

Metotreksat bør brukes med ekstrem forsiktighet til pasienter med magesår, ulcerøs kolitt, ulcerøs stomatitt, diaré og også til unge barn og eldre.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør behandling med metotreksat bare utføres med ekstrem forsiktighet. Lavere dose bør benyttes siden disse pasientene har forsinket metotreksatutskillelse (se pkt. 4.2).

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.

Gastrointestinal toksisitet

Symptomer på gastrointestinal toksisitet, vanligvis først manifestert som diaré og ulcerøs stomatitt, gjør det nødvendig å avbryte behandlingen. Hvis ikke, kan det forekomme hemoragisk enteritt og død på grunn av intestinal perforering.

Dersom det oppstår oppkast, diaré eller stomatitt som resulterer i dehydrering, bør metotrexat avbrytes inntil bedring.

Hudreaksjoner

Alvorlige, noen ganger fatale hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom) og erythema multiforme har blitt rapportert etter noen dager etter administrering av en enkelt eller flere doser av metotreksat.

Lungesyntomer

Lungesyntomer og tegn som for eksempel hoste (spesielt ikke-produktiv tørrhoste, feber, brystmerter, dyspné, hypoksemi og et infiltrat sett ved lungerøntgen, eller en ikke-spesifikk pneumonitt, kan også være indikasjon på en potensiell farlig lesjon, og kreve avbrudd av behandlingen og en grundig undersøkelse.

Lungelesjoner kan forekomme ved alle doser. Metotreksatindusert lungesykdom kan oppstå på ethvert tidspunkt av behandlingen, og har blitt rapportert ved doser så lave som 7,5 mg/uke. Det er ikke alltid fullstendig reversibelt. Det er behov for å ekskludere infeksjon (inkludert pneumonia).

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.

Immunsystemet

Den immunologiske responsen ved samtidig vaksinasjon kan bli nedsatt da metotreksat har noe immunsuppressiv aktivitet. En kraftig reaksjon kan bli resultatet av samtidig bruk av en levende vaksine, og dette er derfor vanligvis ikke anbefalt. Det har vært rapportert disseminerte vaksineinfeksjoner etter koppervaksinering hos pasienter som fikk metotreksatbehandling.

Levertoksisitet

Metotreksat kan forårsake hepatotoksisitet, leverfibrose og cirrhose, men vanligvis kun etter langvarig bruk. Behandling bør ikke startes opp eller bør avbrytes dersom enhver unormal leverfunksjons test er tilstede eller utvikles under behandling.

Akutte forhøyede verdier av leverenzymmer sees ofte. Disse er vanligvis forbigående og asymptomatiske og synes ikke å være prediktive for påfølgende leversykdom. Vedvarende leverabnormiteter og/eller reduksjon av serumalbumin kan være indikatorer på alvorlig levertoksisitet. Leverbiopsi etter vedvarende bruk viser ofte histologiske endringer, og fibrose og cirrhose har blitt rapportert.

Anbefalte undersøkelser

Lever- og nyrefunksjonstester bør utføres før og under behandlingen og røntgen thorax bør tas før behandlingen starter.

Siden metotreksat utskilles hovedsakelig via nyrene, kan økte konsentrasjoner forventes ved nedsatt nyrefunksjon, noe som kan resultere i alvorlige bivirkninger. Nyrefunksjonen bør overvåkes ved nyrefunksjonsprøver og urinalyser. Hvis serumkreatininnivåer er forhøyet, bør dosen reduseres. Hvis kreatininclearance er mindre enn 30 ml/min, bør behandling med metotreksat ikke gis (se pkt. 4.2 og 4.3).

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

Dersom risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, inkludert lett nedsatt nyrefunksjon, er tilstede, anbefales ikke samtidig administrasjon av NSAIDs (se pkt. 4.5). Dehydrering kan også forsterke de toksiske virkningene av metotreksat.

Full blodstatus bør kontrolleres minst en gang i uken og særlig bør senkning i antall leukocytter overvåkes. Ved tegn til leukopeni bør behandlingen avsluttes eller dosen reduseres. Benmargsbiopti bør utføres ved behov.

Lungefunksjonstester kan være hensiktsmessig ved mistanke om metotreksatindusert lungesykdom.

Metotreksat bør brukes med stor forsiktighet når det foreligger aktiv infeksjon. Metotreksat har immunosuppressiv aktivitet og kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner.

Evaluerings av mental evne med spesifikke kognitive tester er nødvendig for å oppdage tidlige tegn på kognitiv svikt.

Metotreksat gitt sammen med strålebehandling kan gi økt risiko for bløtdels- og benvevsnekroser.

Folatmangel kan øke toksisiteten av metotreksat.

Fertilitet og reproduksjon

Fertilitet

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

Teratogene effekter – reproduksjonsrisiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjon, fostertap og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6). Fravær av graviditet må bekreftes før Methotrexate SanoSwiss skal brukes. Ved behandling av fertile kvinner skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst seks måneder etter behandlingsslutt.

For prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Tablettene inneholder laktosemonohydrat

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Tablettene inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

NSAID

NSAID hemmer renal prostaglandisyntese og derved renal gjennomblødning og den tubulære sekresjonen av metotreksat, noe som gir økt toksisitet. Ved høydosebehandling bør kombinasjonen unngås. Ved lavdosebehandling bør forsiktighet utvises og nyrefunksjonen kontrolleres, som hovedregel bør kombinasjonen unngås.

Penicilliner

Penicilliner kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat og gi økt toksisitet.

Probenecid

Probenecid kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat og gi økt toksisitet.

Protonpumpehemmere

Protonpumpehemmere kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat og gi økt toksisitet.

Andre potensielle hepatotoksiske midler

Pasienter som får samtidig behandling med metotrexat og andre potensielle hepatotoksiske midler (for eksempel alkohol, leflunomid, azatioprin, sulfasalazine) bør monitoreres tett for mulig økt risiko for hepatotoksitet.

Legemidler med høy plasmaproteinbinding

Legemidler med høy grad av plasmaproteinbinding (slike som salicylater, sulfonamider, tetracykliner, fenytoin, p-aminobenzosyre) kan fortrenge metotreksat som er proteinbundet i stor grad, og øke potensialet for toksisitet ved samtidig administrering.

Folatantagonister

Det har blitt rapportert sjelden at bruk av folatantagonister for eksempel trimetoprim, cotrimoxazol samtidig med metotreksat kan gi benmargssuppresjon.

Orale antibiotika og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika

Orale antibiotika, slike som tetracykliner og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan nedsette intestinal absorpsjon av metotreksat eller interferere med den enterohepatiske sirkulasjonen ved å hemme tarmfloraen og undertrykke den bakterielle metabolismen av metotreksat.

Salisylsyrederivater

Salisylsyrederivater kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat og gi økt toksisitet.

Teofyllin

Metotreksat kan hemme metabolismen av teofyllin. Ved samtidig behandling bør plasmakonsentrasjonen av teofyllin følges og dosen eventuelt reduseres.

Dinitrogenoksid

Bruk av dinitrogenoksid forsterker effekten av metotreksat på folatmetabolismen og gir økt toksisitet, som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt. Selv om effekten kan reduseres ved

administrering av kalsiumfolinat, bør samtidig bruk av dinitrogenoksid og metotreksat unngås.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Behandling med trimetoprim/sulfametoxazol etter metotreksatbehandling har i sjeldne tilfeller forårsaket akutt megaloblastisk pancytopeni.

Retinoider

Pasienter på samtidig behandling med metotreksat og etretinat eller andre retinoider bør overvåkes nøye på grunn av mulig økt risiko for hepatotoksisitet.

Cisplatin

Cisplatin og metotreksat hemmer hverandres renale sekresjon.

Strålebehandling

Metotreksat gitt sammen med strålebehandling kan gi økt risiko for bløtdels- og benvevsnekroser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke bli gravide under metotreksatbehandling og effektiv prevensjon skal brukes under behandling med metotreksat 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, for eksempel ved en graviditetstest. Under behandlingen skal graviditetstester gjentas når det er klinisk indisert (f.eks. etter et opphold i bruk av prevensjon). Fertile kvinnelige pasienter skal veiledes om prevensjon og familieplanlegging.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat finnes i sædvæske. Metotreksat er påvist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risiko for gentoksisk effekt 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 en 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 behandling med metotreksat er avsluttet. Menn bør ikke donere sæd under behandlingen og i 3 måneder etter seponering av metotreksat.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert ved graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og 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 at fosteret utvikler seg normalt.

I dyrestudier har metotreksat vist reproduksjonstoksisitet, spesielt i løpet av første trimester (se pkt. 5.3). Metotreksat har vist seg å ha en fosterskadelig effekt på mennesker. Det har blitt rapportert fosterdød, spontanabort og/eller medfødte misdannelser (f.eks. kraniofaciale, kardiovaskulære, i sentralnervesystemet og i ekstremiteter).

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

- Spontanabort har blitt rapportert hos 42,5 % av gravide kvinner som har vært eksponert for

lavdosebehandling med metotreksat (mindre enn 30 mg/uke), sammenlignet med 22,5 % for pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

- Alvorlige misdannelser hos barn forekom ved 6,6 % av levendefødsler hos kvinner som ble eksponert for behandling med metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke) under graviditeten, sammenlignet med ca. 4 % av levendefødsler hos pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for metotreksateksponering på over 30 mg/uke under graviditet, men det forventes høyere forekomst av spontanabort og medfødte misdannelser, spesielt ved doser som ofte brukes ved onkologiske indikasjoner.

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

Amming

Metotreksat går over i morsmelk. Det er mulig at barn som ammes kan skades. Metotreksat må ikke brukes under amming (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenesis og oogenesis og kan føre til redusert fertilitet. Det har blitt rapportert at metotreksat forårsaker oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenorè 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

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kvalme og forhøyede leverenzymverdier de vanligste bivirkninger.

Tabell over bivirkninger

Frekvenser i tabellen er definert i henhold til MedDra-konvensjonen:

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 ($\leq 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Systemorganklasse	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Infeksjoner, herpes zoster, pneumoni
Mindre vanlige	Opportunistiske infeksjoner, inkludert fatale infeksjoner
Sjeldne	Sepsis

Systemorganklasse	Bivirkninger
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) Mindre vanlige	Lymfom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Trombocytopeni, leukopeni Anemi, benmargsdepresjon, pancytopeni Neseblødninger Lymfoproliferativt syndrom
Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige	Anafylaktoide reaksjoner
Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer Mindre vanlige	Diabetes
Psykiatriske lidelser Sjeldne	Humørendringer, depresjon og konfusjon
Nevrologiske sykdommer Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Hemiparese Parese, hemmet taleevne, inkludert dysartri og afasi Parestesi/hypoestesi
Øyesykdommer Sjeldne	Synsforstyrrelser, sløret syn

Systemorganklasse	Bivirkninger
Karsykdommer Mindre vanlige Sjeldne	Vaskulitt Tromboemboliske hendelser (arteriell trombose, cerebral trombose, dyp venetrombose, lungeemboli)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Interstitiell pneumonitt Pulmonell fibrose, pneumonitt med ikke-produktiv hoste Pulmonal alveolær blødning
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Kvalme, stomatitt, diaré, brekninger, anoreksi Gastrointestinale sårddannelser og blødninger Gingivitt, melena, enteritt
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige Sjeldne	Signifikante forhøyninger av leverenzymer Fibrose, cirrhose, redusert serumalbumin, hepatotoksitet
Hud og underhudssykdommer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Alopeci (hårfall), utslett, erytem. Kløe, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) Økt pigmentering, akne, ekkymose Hudeksfoliasjon / eksfoliativ dermatitt

Systemorganklasse	Bivirkninger
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Mindre vanlige Ikke kjent	Artralgi/myalgi, osteoporose Osteonekrose i kjeven (sekundært til lymfoproliferativt syndrom)
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige Sjeldne	Vaginalulcerasjon, nefropati, nyresvikt Nedsatt nyrefunksjon relatert til mengde i blod og urin
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Svært sjeldne	Impotens, minsket libido
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige Vanlige Ikke kjent	Mukositt Hodepine, svimmelhet, sykdomsfølelse, tretthet, feber Ødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Risikofaktorer for utvikling av forverret leverfunksjon er fedme, diabetes mellitus og nedsatt nyrefunksjon.

Lungesykdom forårsaket av metotreksat er en potensiell farlig komplikasjon som kan oppstå når som helst under behandlingen. Denne bivirkningen er rapportert ved så lave doser som 7,5 mg metotreksat pr. uke og er ikke alltid reversibel. Symptomer fra lungene (spesielt tørr, ikke produktiv hoste) kan medføre at behandlingen må avbrytes og en nøye undersøkelse av lungene bør utføres. Dødsfall har forekommet. De lungekomplikasjoner som forekommer ved metotreksatbehandling av reumatoid artritt, kan også utgjøre manifestasjoner av sykdommen.

Lymfom/lymfoproliferativt syndrom: Det har blitt rapportert enkelttilfeller av lymfom og andre lymfoproliferative lidelser, som i flere tilfeller har avtatt straks behandlingen med metotreksat har blitt avsluttet.

Sepsis er blitt rapportert i noen få sjeldne tilfeller, hovedsakelig hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner eller hos immuninkompetente pasienter. Lymfomlignende reaksjoner, som har reversert ved seponering av metotreksat, er blitt rapportert hos noen få pasienter.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I følge erfaring etter markedsføring har overdosering av metotreksat vanligvis forekommet ved oral og intratekal administrering, selv om intravenøs og intramuskulær overdosering også er rapportert.

Tilfeller av overdosering er rapportert, noen av dem fatale, på grunn av feilaktig daglig inntak i stedet for ukentlig inntak av oral metotreksat. I disse tilfellene var vanlig rapporterte bivirkninger hematologiske og gastrointestinale reaksjoner.

Tidlige tegn på toksisitet er vanligvis sårdannelse i munnslimhinnen, leukopeni, trombocytopeni, kvalme, brekninger og diaré.

Behandling: Kalsiumfolinat først i.v. så i.m..

Kalsiumfolinat er antidot for å nøytralisere de øyeblikkelige toksiske effektene av metotreksat. Når tidsintervallet mellom administreringen av metotreksat og oppstart av kalsiumfolinat øker, reduseres kalsiumfolinats effekt på å motvirke toksisitet. Monitoringen av serumkonsentrasjon av metotreksat er essensiell for å bestemme den optimale dose og behandlingsvarighet av kalsiumfolinat.

I tilfeller av massiv overdosering kan det være nødvendig med hydrering og alkalisering av urinen for å hindre utfelling av metotreksat og/eller dens metabolitter i de renale tubuli. Verken hemodialyse eller peritonealdialyse har vist å bedre elimineringen av metotreksat. Effektiv clearance av metotreksat har blitt rapportert med akutt intermitterende hemodialyse med en høy fluks dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver
ATC-kode L04AX03

Virkningsmekanisme: Inhiberer enzymet dihydrofolatreduktase som omdanner folsyre til tetrahydrofolat. Reduserte folater er nødvendige for å overføre 1-karbon-enheter i en rekke forskjellige biokjemiske reaksjoner, som f.eks. DNA-syntese og celledeling. Metotreksat tas opp i cellen via samme transportsystem som folatene, og virker derfor også ved å konkurrere om transportsystemet inn i cellen. Virkningsmekanismen ved inflammatoriske leddsykdommer er ukjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved lave doser absorberes metotreksat raskt fra mage/tarm kanalen med en maksimal serumkonsentrasjon etter 1-2 timer. Biotilgjengeligheten er ca. 80-100%.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady state er 0,4-0,8 l/kg legemsvekt. Proteinbindingen er ca. 50%. Fordelles til vev og ekstracellulærvæsken med høyest konsentrasjon i nyre og lever. Små mengder er vist i spytt og brystmelk. Passerer placenta. Penetrerer ascites og effusions som kan virke som depot. Små og ubetydelige mengder passerer blod/hjernebarrieren ved peroral administrering.

Biotransformasjon

Ved lave doser er det liten metabolisme. Noe blir metabolisert i tarmkanalen før absorpsjon. 7-OH-metabolitt er relativt lite aktiv og antas å dannes mest i yngre barn.

Eliminasjon

Eliminasjonen fra plasma er trefasisk med en terminal halveringstid på 3-10 timer etter peroral administrering. Eliminasjonsvei: Hovedsakelig (ca. 90%) i urin i løpet av 24 timer ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Små mengder utskilles i galle og fæces. Det synes å foreligge enterohepatisk resirkulasjon.

Pasientfaktorer: Interindividuell variasjon i absorpsjon og eliminasjon og derfor økt risiko for toksisitet hos personer med forlenget absorpsjon og eliminasjon. Metabolismen synes å være økt hos yngre barn som behandles med metotreksat som antireumatikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier i dyr var hovedmålorganene det hemolymfopoetiske system, magetarmsystemet, lunger, lever, nyrer, testikler og hud. Metotreksat var genotoksisk i flere *in vivo* og *in vitro* forsøk. Metotreksat var toksisk for reproduksjonsorganene i hanndyr og embryotoksisk og teratogent i mus, rotter og kaniner. Ingen karsinogene effekter er funnet i dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat 78 mg, potetstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og kolloidal vannfri silika.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks á 30 tabletter og 100 tabletter.

Blister (PVC/PVDC/Al):

30 tabletter og 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det anbefales at metotreksat tabletter håndteres ved å følge de gjeldende lokale anbefalingene og/eller forskriftene for håndtering og destruksjon av cytotoxiske stoffer.

Metotreksat kan være skadelig ved innånding eller kontakt med hud. Alle som håndterer Methotrexate SanoSwiss tabletter må vaske hendene før og etter administrasjon av en dose. For å redusere risikoen for eksponering må omsorgspersoner bruke engangshansker ved håndtering. Metotreksat tabletter bør ikke håndteres av gravide.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Litauen

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr 7419

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. mai 1989

Dato for siste fornyelse: 8. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.12.2023