

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methotrexate Pfizer 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder metotreksat 2,5 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 66,17 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Rund, konveks, gul tablett, som er preget med «2.5» på den ene siden. Tabletten har delestrek, og er preget med «M» over delestreken, og «1» under.

Tabletten skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aktiv revmatoid artritt hos voksne som ikke kan kontrolleres med anti-inflammatoriske midler (NSAIDs), antimalariamidler, sulfasalazin, penicillamin eller gullpreparat, eller når det foreligger kontraindikasjoner for bruk av disse midlene.

Utbredt kronisk psoriasis der annen terapi ikke har ført frem.

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 Pfizer (metotreksat)

Ved behandling av revmatoid artritt og psoriasis, **skal Methotrexate Pfizer (metotreksat) tas kun én gang i uken.** Feildosering av Methotrexate Pfizer (metotreksat) kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall. Les dette punktet i preparatomtalen svært nøye.

Fatal toksisitet i forbindelse med utilsiktet daglig dosering i stedet for ukentlig dosering er blitt rapportert, spesielt hos eldre pasienter.

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

Legen bør også angi på resepten hvilken ukedag dosen skal tas.

Hos voksne kan tablettene tas uavhengig av måltider.

Psoriasis:

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

Forskrivende lege bør angi på hvilken ukedag dosen skal inntas.

Revmatoid artritt:

En initialdose på 7,5 mg én gang i uken.

Forskrivende lege bør angi på hvilken ukedag dosen skal inntas.

For begge indikasjoner gjelder:

Terapeutisk effekt nås vanligvis innen 6 uker og pasientens tilstand forbedres vanligvis de neste 12 ukene eller lengre. Om ikke behandlingseffekt oppnås innen 6-8 uker, og ingen toksiske reaksjoner forekommer, kan dosen økes trinnvis med 2,5 mg/uke. Vanligvis ligger optimal ukedose på 7,5-15 mg og dosen bør ikke overstige 20 mg/uke. Sees ingen behandlingseffekt innen 8 uker på maksimal dose bør preparatet seponeres. Når behandlingseffekt er oppnådd, skal dosen reduseres til lavest mulig vedlikeholdsdose. Den optimale varigheten av terapien er fortsatt ukjent, men preliminaire data indikerer at den initiale effekten kan vare i minst 2 år ved vedlikeholdsbehandling. Seponeres behandlingen kan symptomene vende tilbake innen 3-6 uker.

Nedsatt nyrefunksjon

Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosen bør justeres på følgende måte:

Kreatininclearance (ml/min)	% av dose som skal administreres
>60	100
30-59	50
<30	Metotreksat må ikke administreres

Pediatrisk populasjon

Methotrexate Pfizer er kun godkjent til bruk hos voksne. Det er ikke relevant å bruke Methotrexate Pfizer i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal 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.
- Revматоide lungeforandringer eller lungesykdom.
- Ved høydosebehandling: Ascites og omfattende pleuraeksudat.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min, se pkt. 4.2 og 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Alkoholisme.
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).
- Åpenbare eller laboratoriebekreftede immunsviktsyndromer.
- Eksisterende blodsykdommer, slik som benmargshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller betydelig anemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dødsfall har blitt rapportert ved bruk av metotreksatbehandling mot maligniteter, psoriasis og revmatoid artritt.

På grunn av risiko for alvorlige toksiske bivirkninger skal legen informere pasienten om risikoen ved behandlingen og pasienten skal være under kontinuerlig overvåkning.

Frekvensen og graden av toksiske effekter kan relateres til dosen eller hvor ofte man doserer, men toksisitet har blitt observert ved alle doser og kan opptre når som helst under behandlingen. Når slike reaksjoner oppstår, skal doseringen reduseres eller avbrytes og passende tiltak bør iverksettes (se pkt.4.9). Hvis metotreksatbehandlingen settes i gang på nytt, skal dette gjøres med stor forsiktighet sammen med adekvat vurdering av om det fortsatt er behov for legemidlet og med stor årvåkenhet for mulig tilbakefall av toksisitet.

Forskrivende lege bør angi på hvilken ukedag dosen skal inntas. Forskrivende lege bør sørge for at pasientene forstår at Methotrexate Pfizer (metotreksat) bare skal tas én gang i uken. Pasientene bør informeres om hvor viktig det er å følge instruksjonen om inntak én gang i uken. Feilaktig daglig inntak av den anbefalte ukedosen har ført til dødsfall. (Se pkt. 4.2 og 4.9).

Metotreksat elimineres sakte fra ”tredjeromskompartiment” (f.eks. pleural effusjon, ascites) (se pkt. 4.3). Dette resulterer i en forlenget terminal halveringstid og mulig toksisitet. Hos pasienter med signifikant ”tredjeroms”-akkumulering, anbefales det å drenere væsken før behandling og overvåke plasmanivåene av metotreksat.

Som med andre cytotoksiske legemidler kan metotreksat indusere tumorlysesyndrom hos pasienter med raskt voksende tumorer. Passende understøttende og farmakologiske tiltak kan forhindre eller lette denne komplikasjonen.

Metotreksat gitt sammen med strålebehandling kan gi økt risiko for bløtdels- og benvevsnekroser (se pkt. 4.5).

Malignt lymfom, som kan oppstå hos pasienter som går på lavdosebehandling, kan gå tilbake etter at metotreksatbehandlingen er avsluttet. Seponer først metotreksat, og hvis ikke lymfomet går tilbake skal adekvat behandling igangsettes.

Uventet alvorlig (iblant fatal) benmargssuppresjon, aplastisk anemi og gastrointestinal toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrasjon av metotreksat (vanligvis i høye doser) og NSAIDs (se pkt. 4.5).

Lever

Metotreksat har potensiale til å forårsake akutt hepatitt og kronisk levertoksitet (fibrose og cirrhose). Kronisk toksisitet er potensielt fatal; vanligvis har den oppstått etter langtidsbruk (generelt to år eller mer) og etter en total kumulativ dose på minst 1,5 gram.

Metotreksat har forårsaket reaktivering av hepatitt B-infeksjoner eller forverring av hepatitt C-infeksjoner, som i enkelte tilfeller har resultert i død. Enkelte tilfeller av hepatitt B reaktivering har forekommet etter at behandlingen med metotreksat ble avsluttet. Klinisk og laboratorisk evaluering bør utføres for å vurdere pre-eksisterende leversykdom hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt B eller C-infeksjoner. Basert på disse vurderingene kan det være at behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig for enkelte pasienter.

Leverfunksjonstester

Behandling bør ikke påbegynnes eller bør seponeres hvis det er vedvarende eller betydelige abnormiteter i leverfunksjonstester, i andre ikke-invasive undersøkelser av leverfibrose eller i leverbiopsier.

En midlertidig økning i transaminaser til to eller tre ganger den øvre normalgrensen, er rapportert hos pasienter med en frekvens på 13–20 %. Vedvarende økning av leverenzymer og/eller reduksjon i serumalbumin kan være en indikasjon på alvorlig levertoksisitet. Hvis det er en vedvarende økning i leverenzymer, bør det vurderes å redusere dosen eller seponere behandlingen.

Histologiske endringer, fibrose og den mer sjeldne sykdommen skrumplever (levercirrhose), innledes ikke alltid av unormale leverfunksjonstester. Det finnes tilfeller av cirrhose der transaminaser er normale. Derfor bør det vurderes bruk av ikke-invasive diagnostiske metoder for overvåking av levertilstand i tillegg til leverfunksjonstester. Leverbiopsi bør vurderes individuelt med hensyn til pasientens komorbiditeter, sykehistorie og risiko knyttet til biopsi. Risikofaktorer for levertoksisitet inkluderer tidligere stort alkoholforbruk, vedvarende økning av leverenzymer, tidligere leversykdom, arvelige leversykdommer, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med levertoksiske legemidler eller kjemikalier samt langvarig behandling med metotreksat.

Ytterligere levertoksiske legemidler skal ikke gis under behandling med metotreksat med mindre det er helt nødvendig. Inntak av alkohol bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.5). Tettere overvåking av leverenzymer bør utføres hos pasienter som samtidig tar andre levertoksiske legemidler.

Økt forsiktighet bør utvises hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus, fordi det i isolerte tilfeller ble utviklet levercirrhose uten økning i transaminaser under metotreksatbehandling.

Gastrointestinaltraktus

Diaré og ulcerativ stomatitt krever at behandlingen avbrytes, hvis ikke kan hemorragisk enteritt og dødsfall på grunn av intestinal perforering oppstå. Metotreksat skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med peptisk magesår eller ulcerøs kolitt. Hvis oppkast, diaré eller stomatitt som fører til dehydrering oppstår, skal metotreksatbehandlingen avsluttes helt til dette opphører.

Hematologisk toksisitet

Metotreksat kan hemme hematopoesen og forårsake anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, nøytropeni og/eller trombocytopeni (se pkt. 4.3). Hos pasienter med psoriasis og revmatoid artritt skal metotreksatbehandlingen stoppes med det samme hvis det oppstår en signifikant senkning i celletall.

Infeksjon eller immunologiske tilstander

Metotreksat bør brukes med stor forsiktighet når det foreligger aktiv infeksjon, og er vanligvis kontraindisert hos pasienter hvor immunsviktsyndrom er åpenbart eller påvist ved laboratorietester (se pkt. 4.3). Metotreksat har immunsuppressiv aktivitet. Pneumoni (som i noen tilfeller kan føre til respirasjonssvikt) kan forekomme. Potensielt fatale, opportunistiske infeksjoner, inkludert *Pneumocystis carinii* pneumoni, kan forekomme ved metotreksatbehandling (se pkt. 4.8). Hvis en pasient har pulmonære symptomer, bør muligheten for *Pneumocystis carinii* vurderes.

Immunisering

Vaksinasjon kan ha en dårligere immunologisk effekt hvis den gis under metotreksatbehandling. Immunisering med levende virusvaksiner anbefales vanligvis ikke. Det finnes rapporter om disseminerte vaksineinfeksjoner etter koppevaksinering hos pasienter som får metotreksatbehandling.

Respirasjonssystemet

Metotreksat-indusert lungesykdom, inkludert akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt og pleural effusjon, kan oppstå når som helst under behandlingen og har blitt rapportert ved lave doser. Den er ikke alltid helt reversibel, og dødsfall har vært rapportert (se pkt. 4.8). Pulmonære tegn og symptomer, f.eks. tørr, ikke-produktiv hoste, feber, brystmerter, dyspné, hypoksemi og et infiltrat på lungerøntgen, eller ikke-spesifikk pneumonitt som oppstår under metotreksatbehandling, kan indikere en potensielt farlig lesjon og krever avbrytelse av behandlingen og nøye undersøkelser. Pulmonære lesjoner kan oppstå uavhengig av dosert mengde metotreksat. Infeksjoner (inkl. pneumoni) må utelukkes. Legen bør spørre pasienten om han/hun opplever redusert lungekapasitet og/eller symptomer fra lungene, og eventuelt utføre lungefunksjonstester.

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.

Nyrer

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 elimineringen 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 til stede, anbefales ikke samtidig administrasjon av NSAIDs (se pkt. 4.5). Dehydrering kan også forsterke de toksiske virkningene av metotreksat.

Samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI) og høye doser metotreksat bør unngås, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Metotreksat kan forårsake renale skader som kan føre til akutt nyresvikt (se pkt. 4.8). Det anbefales nøye overvåkning av renale funksjoner som adekvat hydrering, alkalisering av urinen, og målinger av metotreksat i serum og renal funksjon.

Hud

Alvorlige, i noen tilfeller fatale, dermatologiske reaksjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's Syndrom), Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, er rapportert etter noen dagers oral, intramuskulær, intravenøs eller intratekal administrering av metotreksat (se pkt. 4.8).

Psoriasislesjoner kan forverres ved samtidig eksponering for ultrafiolett stråling. Strålingsdermatitt og solbrenthet kan "reinduseres" ved bruk av metotreksat.

CNS

Det er rapportert om leukoencefalopati hos pasienter som fikk metotreksat.

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.

Tilfeller av alvorlige nevrologiske bivirkninger som varierer fra hodepine til paralyse, koma og slaglignende episoder er blitt rapportert for det meste hos mindreårige og ungdommer gitt metotreksat i kombinasjon med cytarabin.

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 synes å være reversible ved seponering av behandling.

Teratogene effekter – 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 Pfizer brukes. Ved behandling av fertile kvinner skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.

Laboratoriekontroll

Undersøkelse før behandling (baseline) bør inkludere en fullstendig blodstatus med differensial- og trombocyt-tall; leverenzym; test for hepatitt B eller C-infeksjoner; tester på renal funksjon; og røntgen av brystet.

Under behandling av revmatoid artritt og psoriasis, anbefales overvåkning av følgende parametre: hematologi minst én gang i måneden, leverenzymnivåer og renal funksjon med 1-2 måneders mellomrom. Mer frekvent kontroll kreves vanligvis under antineoplastisk behandling. Ved initiering eller endring av dose eller under perioder med økt risiko for forhøyede metotreksatnivåer i blodet (f.eks. dehydrering), kan det også være påkrevet med hyppigere målinger.

Ved tegn til leukopeni bør behandlingen avsluttes eller dosen reduseres.

Benmargsbiopsi bør utføres ved behov.

Tilstander med folatmangel kan øke metotreksat toksisitet.

Geriatrisk bruk

Grunnet svekket lever- og nyrefunksjon i tillegg til reduserte folsyredepoter hos eldre, bør relativt lave doser vurderes, og disse pasientene bør overvåkes nøye for tidlige tegn på toksisitet.

Hjelpestoffer

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

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

NSAIDs

NSAID og salisylater hemmer blant annet renal prostaglandinsyntese og derved renal gjennomblødning og den tubulære sekresjonen av metotreksat. Samtidig bruk kan gi økt toksisitet av metotreksat. Risikoen synes å være doseavhengig. Ved lavdosebehandling bør forsiktighet utvises og nyrefunksjonen kontrolleres, som hovedregel bør kombinasjonen unngås (se pkt. 4.4).

Protonpumpehemmere

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmere (PPI) og metotreksat kan redusere metotreksatclearance og dermed forårsake forhøyet metotreksatnivå i plasma med kliniske tegn og symptomer på metotreksattoksisitet. Samtidig bruk av PPI og høye doser metotreksat bør derfor unngås, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Leflunomid

Metotreksat i kombinasjon med leflunomid kan øke risikoen for pancytopeni.

Legemidler med høy bindingsgrad til plasmaproteiner

Metotreksat er delvis bundet til serum albumin og toksisiteten kan øke på grunn av fortrengning av andre legemidler med høy bindingsgrad, som for eksempel salisylater, fenylobutazon, fenytoin, sulfonamider, visse antibiotika som penicilliner, tetrasyklin, pristinamycin, probenecid og kloramfenikol

Nitrogenoksidanestesi

Bruk av dinitrogenoksid 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 dinitrogenoksid og metotreksat unngås.

Antibiotika

Penicilliner og sulfonamider

Penicilliner og sulfonamider kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat, og gi økt hematologisk og gastrointestinal toksisitet.

Ciprofloksacin

Ciprofloksacin reduserer renal tubulær transport av metotreksat, og samtidig bruk bør monitoreres nøye.

Orale antibiotika

Orale antibiotika, som f.eks. tetracykliner, kloramfenikol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika, kan redusere intestinal absorpsjon av metotreksat eller interferere med den enterohepatiske sirkulasjonen, ved å inhibere tarmfloraen og undertrykke den bakterielle metabolismen av metotreksat.

Behandling med trimetoprim/sulfametoxazol etter metotreksatbehandling er i sjeldne tilfeller rapportert å øke benmargssuppresjon, sannsynligvis via nedsatt tubulær sekresjon og/eller en additiv antifolateffekt.

Midler mot protozoer

På grunn av en additiv antifolateffekt kan samtidig bruk av *pyrimetamin*, et middel mot protozoer, øke de toksiske virkningene av metotreksat.

Probenecid

Probenecid kan hemme den tubulære sekresjonen av metotreksat og gi økt toksisitet. Bruk av metotreksat sammen med dette legemidlet må overvåkes nøye.

PUVA-behandling (psoralener pluss ultrafiolett lys)

Hudkreft har blitt rapportert hos noen få pasienter med psoriasis eller mycosis fungoides (et kutant T-cellelymfom) som har fått samtidig behandling med metotreksat og PUVA-behandling (metoksalen og ultrafiolett lys).

Teofyllin

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

Diuretika

Benmargssuppresjon og redusert folatnivå har blitt beskrevet ved samtidig administrasjon av triamteren og metotreksat.

Retinoider

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

Kjemoterapeutiske legemidler

Forsterkning av nefrotoksisitet kan ses når høye doser av metotreksat administreres i kombinasjon med et potensielt nefrotoksisk kjemoterapeutisk legemiddel (f.eks. cisplatin).

Cisplatin og metotreksat hemmer hverandres renale sekresjon.

Strålebehandling

Metotreksat gitt sammen med strålebehandling kan gi økt risiko for bløtdels- og benvevsnekroser (se pkt. 4.4).

Cytarabin

Metotreksat gitt samtidig med cytarabin kan øke risikoen for alvorlige nevrologiske bivirkninger slik som hodepine, paralyse, koma og slaglignende episoder.

L- asparaginase

Administrasjonen av L-asparaginase har blitt rapportert å motvirke effekten av metotreksat.

Merkaptopurin

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

Levertoksiske virkestoff

Risikoen for økt levertoksisitet når metotreksat administreres sammen med andre levertoksiske legemidler, er ikke evaluert. Levertoksisitet er imidlertid rapportert i slike tilfeller. Pasienter som får metotreksat og ledsagende terapi med f.eks. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin eller retinoider, bør kontrolleres ofte for mulig økt levertoksisitet.

Vitaminer

Vitaminpreparater som inneholder folsyre eller dets derivater, kan redusere responsen på systemisk administrert metotreksat. Tilstander med folatmangel kan imidlertid øke toksisiteten av metotreksat. Høye doser av kalsiumfolinat kan redusere effekten av intratekalt administrert metotreksat.

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 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 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.

Når bruk av metotreksat er avbrutt 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).

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 eller bruke maskiner

Noen av effektene som er rapportert i pkt. 4.8 (f.eks. svimmelhet, tretthet), kan ha påvirkning på evnen til å kjøre og å bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt er insidens og alvorlighetsgrad av akutte bivirkninger relatert til dose og administrasjonsfrekvens.

De hyppigst rapporterte bivirkningene inkluderer ulcerøs stomatitt, leukopeni, kvalme og mageproblemer. Andre hyppig rapporterte bivirkninger er sykdomsfølelse (malaise), uforklarlig tretthet (fatigue), frysninger og feber, svimmelhet og nedsatt motstandskraft mot infeksjoner.

System-organ-klasse	Vanlige (>1/100)	Mindre vanlige (≥1/1 000, <1/1 00)	Sjeldne (≥1/10 000, <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner	Opportunistiske infeksjoner, inkludert fatale	Sepsis, herpes zoster		Infeksjoner (inkludert pneumoni,

		infeksjoner			<i>Pneumocystis carinii</i> pneumoni, nokardiose, histoplasmos, kryptokokkose, herpes simplex hepatitt, disseminert herpes simplex), fatal sepsis, cytomegalovirusinfeksjon (inkludert cytomegaloviral pneumoni), reaktivering av hepatitt B-infeksjon, forverring av hepatitt C-infeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Lymfom, inkludert reversible lymfom			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni	Benmargs-depresjon, anemi, trombocytopeni, neseblødninger		Aplastisk anemi, lymfoproliferativt syndrom	Megaloblastisk anemi, lymfadenopati (inkludert reversible), pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose, eosinofili.
Forstyrrelser i immun-systemet		Anafylaktoide reaksjoner		Hypogammaglobulinemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Diabetes mellitus		
Psykiatriske lidelser			Depresjon og forvirring, humørforandringer, midlertidig kognitiv dysfunksjon		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Hemiparese	Søvnighet, parese, hemmet taleevne, inkludert	Parestesi/hypoestesi, uvanlige kraniale fornemmelser	Økt CSF-trykk, nevrotoksisitet, araknoiditt, paraplegi, stupor, ataksi, demens,

			dysartri og afasi, leuko-encefalopati		svimmelhet
Øye-sykdommer			Sløret syn, alvorlige synsendringer av ukjent etiologi	Konjunktivitt, midlertidig blindhet/ synstap	
Hjerte-sykdommer			Hypotensjon	Perikardial effusjon, perikarditt	
Kar-sykdommer			Tromboemboliske hendelser (inkludert tromboflebitt, arteriell trombose, cerebral trombose, dyp venetrombose, lungeemboli, retinal venetrombose)	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Pneumonitter, interstitiell pneumonitt (inkludert dødsfall), pleural effusjon	Faryngitt, Respiratorisk fibrose	Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)	Alveolitt, kronisk interstitiell lungesykdom, dyspné, brystmerter, hypoksi, hoste, pulmonal alveolær blødning
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, anoreksi, diaré, stomatitt, opkast	Pankreatitt	Gingivitt, melena, enteritt, gastro-intestinale sårdannelser og blødninger	Hematemese	Intestinal perforasjon, ikke-infeksiøs peritonitt, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	Signifikant økning i lever-enzymmer		Akutt hepatitt, kronisk fibrose og cirrhose, hepatotoksitetet	Redusert serumalbumin	Leversvikt (se pkt. 4.4)
Hud- og underhud-sykdommer	Alopece, utslett	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), pruritus	Akne, ekkymose, nodulose, smertefulle erosjoner av psoriasisplakk, erytematøse utslett, erythema multiforme, fotosensitivitet pigmentforandringer, sårdannelse i	Furunkulose, teleangiectasia	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), dermatitt, petekkier, avskalling av hud, eksfoliativ dermatitt

			huden, urtikaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi/ myalgi, stress-frakturer, osteoporose		Osteonekrose i kjeven (sekundært til lymfo-proliferativt syndrom)
Sykdommer i nyre og urinveier		Alvorlig nefropati, nyresvikt	Dysuri	Azotemi, cystitt, hematuri	Proteinuri
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser		Føtale mangler	Abort		Føtal død
Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer			Menstruell dysfunksjon, impotens, redusert libido	Defekt oogenese/ spermatogenese, midlertidig oligospermi, infertilitet	
Generelle lidelser	Svimmelhet, sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), feber			Plutselig død	Ødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Leversvikt

Risikofaktorer for utvikling av leversvikt er fedme, alkoholisme, diabetes mellitus og nedsatt nyrefunksjon.

Lungesykdom

Lungesykdom forårsaket av metotreksat er en potensiell farlig komplikasjon som kan oppstå når som helst under behandling. Denne bivirkningen er blitt rapportert ved så små doser som 7,5 mg pr. uke eller mindre og er ikke alltid fullstendig reversibel. Symptomene fra lungene kan bety at behandlingen må avsluttes og at en grundig lungeundersøkelse bør gjennomføres. Dødsfall har forekommet (se pkt. 4.4). De pulmonære komplikasjonene som oppstår ved metotreksat behandling av revmatoid artritt kan også være en direkte konsekvens av sykdommen. *Sepsis* er blitt rapportert i noen få sjeldne tilfeller, hovedsakelig hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner eller hos immunkompromitterte pasienter. Lymfomlignende reaksjoner, som har reversert ved seponering av metotreksat, er blitt rapportert hos noen få pasienter.

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.

Osteonekrose

Det er sett en signifikant økt risiko for osteonekrose hos pasienter med kreft i munnhulen som gjennomgår strålebehandling og som samtidig behandles med metotreksat.

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

Ifølge 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, i noen tilfeller dødsfall, på grunn av feilaktig daglig inntak i stedet for ukentlig inntak av oral metotreksat.

Symptomer

I disse tilfellene var de vanligst rapporterte bivirkningene hematologiske og gastrointestinale reaksjoner, for eksempel leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, benmargssuppresjon, mukositt, stomatitt, oral ulcerasjon, kvalme, oppkast, gastrointestinal ulcerasjon, gastrointestinal blødning. I noen tilfeller ble ingen symptomer rapportert. Det finnes rapporter om dødsfall etter overdose. I disse tilfellene ble det også rapportert om tilstander som sepsis eller septisk sjokk, nyresvikt og aplastisk anemi.

Anbefalt behandling

Antidot: Kalsiumfolinat.

Kalsiumfolinat er indisert for å minske toksisiteten og å motvirke effekten av utilsiktet overdose av metotreksat. Administrering av kalsiumfolinat bør begynne så raskt som mulig. Ettersom tidsintervallet mellom inntak av metotreksat og initiering av kalsiumfolinat øker, avtar kalsiumfolinats effektivitet i å motvirke toksisiteten. Overvåking av serumkonsentrasjonen av metotreksat er viktig for å kunne bestemme den optimale dosen av kalsiumfolinat og varigheten av behandlingen.

I tilfeller av massiv overdosering, kan hydrering og alkalisering av urin være nødvendig for å hindre utfelling av metotreksat og/eller dets metabolitter i de renale tubuli.

Effektiv clearance av metotreksat er rapportert med akutt intermitterende hemodialyse ved bruk av høy-permeabel dialysemembran. Peritoneal dialyse er ikke vist å gi økt eliminasjon av metotreksat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatikum. Folsyreanalog. ATC kode: L04A X03.

Virkningsmekanisme

Metotreksat (4-amino-10-metylfolsyre) er en antimetabolitt og en analog til folsyre. Legemidlet kommer inn i cellene via et aktivt transportsystem for reduserte folater og på grunn av en relativt irreversibel binding. Metotreksat hemmer omdannelsen av folsyre til tetrahydrofolat ved at forbindelsen har større affinitet til enzymet dihydrofolatreduktase enn det naturlige substratet folinsyre. DNA-syntese og ny cellevekst blir hemmet som et resultat av dette. Metotreksat er S-fase spesifikt. Affiniteten til dihydrofolatreduktase for metotreksat er langt større enn dets affinitet for fol- og dihydrofolsyre og derfor vil selv ikke svært store mengder folsyre, gitt samtidig, reversere effektene av metotreksat. Resultater fra en studie indikerer at legemidlet forårsaker en økning i intracellulær deoksyadenosintrifosfat, hvilket kan hemme ribonukleotidreduksjon og polynukleotidligase, et enzym i forbindelse med DNA-syntese og -reparasjon.

Farmakodynamiske effekter

Aktivt prolifererende vev slik som maligne celler, benmarg, føtale celler, hudepitel og bukkal og intestinal mucosa er generelt mest sensitivt for metotreksat. På grunn av økt celleproliferasjon kan metotreksat svekke malignant vekst uten irreversibel skade på normalt vev.

I behandling av revmatoid artritt er den nøyaktige virkningsmekanismen til metotreksat ukjent. Metotreksat brukes som monoterapi, samt i kombinasjon med andre intervensjoner. Metotreksat er klassifisert som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) i behandlingen av revmatoid artritt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon etter oral administrasjon er noe lavere enn etter intramuskulær injeksjon, og nås innen 1–5 timer. Betydelige inter- og intra-individuelle variasjoner foreligger, særlig ved gjentatt dosering. Metning av peroral absorpsjon finner sted ved doseringer over 30 mg/m².

Distribusjon

Omkring halvparten av absorbert metotreksat foreligger bundet til plasma-proteiner, men bindingen er reversibel og metotreksat diffunderer lett inn i vev, med høyest konsentrasjon i lever, nyrer, galleblære, milt og hud. Små eller insignifikante mengder metotreksat penetrerer blod-cerebrospinalvæskebarrieren i terapeutiske mengder når det gis oralt eller parenteralt. Plasmakonsentrasjon-tidskurven er tre-fasisk med $t_{1/2}$ = hhv. 0,75 timer, 2-3 timer og 10 timer.

Små mengder er påvist i spytt og morsmelk. Legemiddelet krysser placentabarrieren.

Legemidlet går sakte inn i tredje romscompartment., det viser innsamlinger av væske fra pleurale effusjoner, ascites og betydelige vevsødem.

Hos hunder var leddvæskeskonsentrasjoner etter oral dosering høyere i betente ledd sammenliknet med ubetente ledd. Selv om salisylater ikke interfererte med denne penetreringen, reduserte tidligere prednisonbehandling penetrering inn i betente ledd til samme nivå som for normale ledd.

Biotransformasjon

Ved lave doser virker ikke metotreksat å gjennomgå signifikant metabolisme. Etter behandling med høye doser gjennomgår metotreksat levermetabolisme og intracellulær metabolisme til polyglutamerte metabolitter som kan konverteres tilbake til metotreksat av hydrolaseenzymer.

Disse polyglutamatene fungerer som hemmere av dihydrofolreduktase og tymidylatsyntetase. Små mengder metotreksatpolyglutamater kan være igjen i vev i lengre perioder. Tilbakeholdelsen og den forlengede legemiddelvirkningen til disse aktive metabolittene varierer blant ulike celler, vev og tumorer. En liten mengde av metabolismen til 7-hydroksymetotreksat kan forekomme ved doser som ofte blir foreskrevet. Akkumulering av denne metabolitten kan bli signifikant ved de høye dosene som brukes ved osteogent sarkom. Vannløsligheten til 7-hydroksymetotreksat er 3 til 5 ganger lavere enn modersubstansen. Metotreksat metaboliseres delvis av tarmflora etter oral administrasjon.

Halveringstid – Den terminale halveringstiden som er rapportert for metotreksat, er ca. 3-10 timer for pasienter ved behandling for psoriasis, revmatoid artritt eller antineoplastisk behandling med lave doser (under 30 mg/m²). For pasienter på høydose metotreksat er den terminale halveringstiden 8-15 timer.

Eliminasjon

Renal ekskresjon er hovedeliminasjonsveien og avhenger av dosering og administrasjonsvei.

Det er stor interindividuell variasjon på total clearance med verdier så høye som 10,08 l/time. Forsinket legemiddelclearance har blitt identifisert som en av de viktigste faktorene som er årsak til legemiddeltoksisitet. Det har blitt postulert at toksisiteten av metotreksat for normale vev er mer avhengig av varigheten av eksponeringen for legemidlet enn maksimalkonsentrasjonen som oppnås. Når en pasient har forsinket legemiddeleliminasjon på grunn av nedsatt nyrefunksjon, en tredje romseffusjon eller andre årsaker, kan metotreksatkonsentrasjonen i serum forbli forhøyet i lengre perioder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier i dyr var hovedmålorganene det lymfopoetiske system, mage-tarmsystemet, lunger, lever, nyrer, testikler og hud.

Metotreksat var toksisk for reproduksjonsorganene i hanndyr og embryotoksisk og teratogent i mus, rotter og kaniner.

Metotreksat var gentoksisk i flere *in vivo*- og *in vitro*-forsøk.

Metotreksat har blitt evaluert for karsinogent potensial i en rekke dyrestudier med ufullstendige resultater. Selv om det er påvist at metotreksat forårsaker kromosomskade på somatiske celler hos dyr og benmargsceller hos mennesker, forblir den kliniske signifikansen usikker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Pregelatinisert stivelse
Magnesiumsterat
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av polyvinylklorid (PVC) med bakside av aluminiumsfolie.
Pakningsstørrelse: 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 cytotoksiske stoffer.

Metotreksat kan være skadelig ved innånding eller kontakt med hud. Alle som håndterer Methotrexate Pfizer 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

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5611

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.04.1971

Dato for siste fornyelse: 12.06.2009

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2023