

Methotrexate Orion

R F

Orion Pharma

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 25 mg/ml
(Tillhandahålls ej) (klar, gulaktig lösning)

Övriga immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Metotrexat

ATC-kod:

L04AX03

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-04-02.

Indikationer

- aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter,
- polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit, när behandling med NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) gett inadekvat svar,

- svår terapieresistent handikappande psoriasis som inte svarar adekvat på andra terapiformer såsom fototerapi, PUVA och retinoider, och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter
- induktion av remission vid måttlig, steroidberoende Crohns sjukdom hos vuxna patienter, i kombination med kortikosteroider och för underhåll av remission, som monoterapi, hos patienter som har svarat på metotrexat.

Kontraindikationer

Methotrexate Orion är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- allvarlig nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering)
- alkoholmissbruk
- allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min, se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet)
- befintliga blod dyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och hiv
- stomatit, sår i munhålan och känd aktiv sjukdom med sår i mag-tarmkanalen
- graviditet och amning (se avsnitt Graviditet)

samtidig vaccination med levande vacciner.

Dosering

Viktig varning avseende dosering av Methotrexate Orion (metotrexat):

Viktig varning angående doseringen av Methotrexate Orion (metotrexat)

Vid behandling av reumatiska sjukdomar, psoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom får Methotrexate Orion (metotrexat) **endast användas en gång i veckan.**

Doseringsfel vid användning av Methotrexate Orion (metotrexat) kan medföra allvarliga biverkningar och även leda till dödsfall. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Metotrexat får endast förskrivas av läkare som har expertkunskap gällande användande av metotrexat och som har full kännedom om de risker som föreligger vid behandling med metotrexat. Administreringen ska rutinmässigt göras av hälso- och sjukvårdspersonal. Om den kliniska situationen tillåter det kan den behandlande läkaren, i utvalda fall, överlåta administrering till patienten själv. I dessa fall är utförliga administreringsinstruktioner från läkaren obligatoriska.

Patienten måste uttryckligen informeras om att läkemedlet administreras endast **en gång per vecka**. Det är tillrådligt att bestämma en fast, lämplig veckodag som injektionsdag.

Metotrexatelimineringen är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt Farmakokinetik och Varningar och försiktighet).

Dosering

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit:

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad antingen subkutant eller intramuskulärt (se nedan under "Administreringssätt och behandlingstid").

Beroende på sjukdomens individuella aktivitet och patientens tolerans kan startdosen eventuellt ökas gradvis med 2,5 mg per vecka. En veckodos på 25 mg bör i allmänhet inte överskridas. Doser som överskrider 20 mg/vecka associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning. Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4 – 8 veckor.

När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosering till patienter med psoriasis vulgaris och psoriasisartrit:

Det rekommenderas att en testdos på 5 – 10 mg administreras parenteralt en vecka före behandling så att man kan upptäcka idiosynkratiska biverkningar. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, administrerad antingen subkutant eller intramuskulärt.

Dosen ska ökas gradvis men ska i allmänhet inte överskrida en veckodos på 25 mg metotrexat. Doser som överskrider 20 mg/vecka kan associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 2 – 6 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosen ska ökas efter behov, men bör i allmänhet inte överstiga den maximalt rekommenderade veckodosen på 25 mg. I några få

sällsynta fall kan en högre dos eventuellt vara kliniskt motiverad, men en sådan dos får inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat då toxiciteten ökar påtagligt.

Dosering hos vuxna patienter med Crohns sjukdom:

- Induktionsbehandling: 25 mg/vecka administrerat intramuskulärt eller subkutant.

När patienterna har svarat adekvat på kombinationsbehandlingen ska kortikosteroiderna trappas ned. Behandlingssvar kan förväntas efter 8 till 12 veckor.

- Underhållsbehandling: 15 mg/vecka administrerat intramuskulärt eller subkutant, som monoterapi, om patienten är i remission.

Särskilda patientgrupper

Användning till äldre patienter:

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder.

Patienter med njurinsufficiens:

Metotrexat bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör ställas in på följande sätt:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
>60	100%
30 - 59	50%

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
< 30	Metotrexat får inte användas

Se avsnitt Kontraindikationer.

Patienter med leverinsufficiens:

Metotrexat bör administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant nuvarande eller tidigare leversjukdom, särskilt om den beror på alkohol. Om bilirubin är > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) är metotrexat kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites):

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt Farmakokinetik och Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Dosering hos barn och ungdomar under 16 år med polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit:

Den rekommenderade dosen är 10–15 mg/m² kroppsytan (BSA) en gång per vecka. I behandlingsrefraktära fall kan veckodosen ökas till 20 mg/m² kroppsytan en gång per vecka. Ökad övervakningsfrekvens krävs dock om dosen ökas.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatologisk avdelning som är specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende effekt och säkerhet för denna population (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt och behandlingstid

Methotrexate Orion 25 mg/ml injektionsvätska, lösning kan ges subkutan eller intramuskulärt. Lämpligheten av en intramuskulär injektion bör utvärderas individuellt och beror på den individuella tjockleken på den subkutana vävnaden.

Sprutan med läkemedel är endast avsedd för engångsbruk.

Behandlingens totala längd bestäms av läkaren.

Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Methotrexate Orion ska ges under direkt medicinsk övervakning.

Observera:

Om den orala appliceringen ändras till parenteral administrering kan det krävas en dosreduktion på grund av den variabla biotillgängligheten för metotrexat efter oral administrering.

Folsyratillskott kan övervägas enligt nuvarande behandlingsriktlinjer.

Varningar och försiktighet

Patienterna måste informeras tydligt om att Methotrexate Orion ska ges **en gång per vecka**, inte varje dag. Patienterna ska vara medvetna om vikten av att följa doseringen en gång per vecka och

att felaktig användning av metotrexat kan leda till allvarliga och även livshotande biverkningar.

Patienter som genomgår terapi ska övervakas på lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snabbt som möjligt. Särskilt noggrann uppföljning av patienten krävs efter tidigare strålbehandling (särskilt av bäckenet), vid försämrad funktion hos det hematopoetiska systemet (t.ex. efter tidigare behandling med strålning eller cytostatika), vid nedsatt allmäntillstånd samt vid hög ålder eller hos mycket små barn. Därför bör metotrexat endast administreras av, eller under övervakning av, läkare med kunskaper om och erfarenhet av användningen av behandling med antimetaboliter. På grund av risken för allvarliga eller till och med dödliga toxiska reaktioner ska patienten få fullständig information av den behandlande läkaren om de inneboende riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna. Patienter ska informeras om att de omedelbart måste kontakta sin läkare om några symtom på överdosering uppstår och att symtomen på överdosering måste kontrolleras (inkluderar regelbundna laboratorieprover). Doser som överskrider 20 mg/vecka associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning.

På grund av den långsammare utsöndringen av metotrexat hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dessa patienter behandlas med särskild försiktighet och endast med låga doser av metotrexat (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer).

Metotrexat ska användas med stor försiktighet, om alls, hos patienter med signifikant leversjukdom, särskilt om den är/var alkoholrelaterad (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer).

Hud- och slemhinnekontakt med metotrexat injektionsvätska, lösning ska undvikas.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

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

Teratogenicitet – reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga riskerna för effekter på reproduktion, missfall och kongenitala missbildningar ska diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt Graviditet). Innan Methotrexate Orion används måste graviditet uteslutas. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt Graviditet.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder:

Innan metotrexatterapi inleds eller återupptas efter en viloperiod: Fullständigt blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter, leverenzymtest, bilirubintest, serumalbumintest, lungröntgen och lever- och njurfunktionstester. Om det är kliniskt indicerat, uteslut tuberkulos och hepatit.

Under terapin (minst en gång per månad under de första sex månaderna och sedan var tredje månad):

En ökad övervakningsfrekvens bör övervägas även när dosen höjs.

1. Undersökning av mun och svalg avseende slemhinneförändringar
2. Fullständigt blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter. Hematopoetisk hämning orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad sänkning av antalet vita blodceller eller trombocyter bör läkemedlet omedelbart utsättas och lämplig stödjande terapi inledas. Patienterna bör uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) bör övervakas noga med blodkroppsräkning och trombocyter.
3. Leverfunktionstester:
Behandling ska inte sättas in, eller pågående behandling ska avbrytas, om det förekommer ihållande eller signifikanta avvikelser i leverfunktionstester, andra icke-invasiva undersökningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga ökningar av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13–20 %. Ihållande förhöjning av leverenzymerna och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på allvarlig hepatotoxicitet. Vid en ihållande ökning av leverenzymerna bör reducering av dosen eller avbrytande av terapin övervägas.

Histologiska förändringar, fibros och, mer sällsynt levercirros, föregås inte alltid av avvikande leverfunktionsvärden. Det finns cirrosfall där transaminaser är normala. Därför bör icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leverns tillstånd övervägas utöver leverfunktionstester. Leverbiopsi bör övervägas individuellt med hänsyn till patientens komorbiditeter, sjukdomshistoria och riskerna relaterade till biopsin. Riskfaktorer för hepatotoxicitet

inkluderar en omåttlig tidigare alkoholkonsumtion, ihållande ökning av leverenzymmer, anamnes på leversjukdom, ärftlig leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Ytterligare hepatotoxiska läkemedel ska inte administreras under behandling med metotrexat om det inte är helt nödvändigt. Konsumtion av alkohol bör undvikas (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). Leverenzymmer ska övervakas närmare hos patienter som tar andra hepatotoxiska läkemedel samtidigt.

Ökad försiktighet krävs hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har utvecklats utan någon förhöjning av transaminaser, under metotrexatbehandling.

4. Njurfunktionen bör övervakas med njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer).

Eftersom metotrexat huvudsakligen elimineras via njurarna kan man förvänta sig höjda serumkoncentrationer vid nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till allvarliga oönskade effekter. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen metotrexat reduceras. Behandling med måttligt höga och höga doser av metotrexat ska inte sättas in om urinen har ett pH-värde lägre än 7. Alkalisering av urinen måste testas genom upprepade pH-prover (värden högre än eller lika med 6,8) under åtminstone de första 24 timmarna efter att administreringen av metotrexat har inletts.

Metotrexatbehandling är kontraindicerat vid allvarlig nedsatt njurfunktion (se avsnitt Kontraindikationer)

Om njurfunktionen kan vara försämrad (t.ex. hos äldre) bör övervakning ske oftare. Detta gäller i synnerhet vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller som potentiellt skulle kunna leda till försämrad blodbildning. Även dehydrering kan förstärka metotrexattoxiciteten.

5. Bedömning av andningssystemet: Utfrågning av patienten om eventuell nedsatt lungfunktion och vid behov ett lungfunktionstest. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, vilket ofta förknippas med blodeosinofili, kan uppstå och dödsfall har rapporterats. Typiska symtom inkluderar dyspné, hosta (särskilt torr ickeproduktiv hosta), bröstsmärta och feber. Symtom som patienter ska kontrolleras för vid varje uppföljningsbesök. Patienterna ska informeras om riskerna för pneumoni och rådas att kontakta deras läkare omedelbart om de skulle utveckla bestående hosta eller dyspné.

Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.

Metotrexat ska sättas ut från patienter med pulmonära symtom och en genomgående undersökning ska göras för att utesluta

infektion och tumörer. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider sättas in och behandling med metotrexat ska inte återinsättas.

Lungsymtom kräver snabb diagnos och utsättning av metotrexatbehandling. Metotrexatinducerad lungsjukdom så som pneumonit kan uppstå akut och när som helst under behandlingen, är inte alltid helt reversibel, och har observerats vid alla doser (inklusive låga doser på 7,5 mg/vecka).

6. På grund av metotrexats effekt på immunsystemet kan det försämra svaret på vaccinationer och påverka resultatet av immunologiska tester. Särskild försiktighet behövs dessutom vid förekomst av inaktiva, kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av eventuell aktivering. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatterapi (se avsnitt Kontraindikationer).

Maligna lymfom kan uppkomma hos patienter som får metotrexat i låg dos, i vilket fall behandlingen måste avbrytas. Om lymfomet inte visar tecken på spontan tillbakagång måste cytotoxisk terapi sättas in.

Samtidig administrering av folatantagonister såsom trimetoprim/sulfametoxazol har rapporterats orsaka akut megaloblastisk pancytopeni i sällsynta fall.

Metotrexatelimineringen är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts. Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan metotrexatbehandling inleds (se avsnitt Farmakokinetik).

Diarré och ulcerativ stomatit kan vara toxiska effekter och kräva att terapin avbryts, i annat fall kan blödande enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa. Om blodiga kräkningar, svartfärgad avföring eller blod i avföringen uppstår måste behandlingen avbrytas.

I tillägg kan andra tillstånd som leder till dehydrering, så som kräkningar, diarré eller stomatit, öka toxiciteten av metotrexat på grund av förhöjda halter av den aktiva substansen. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör. Det är viktigt att konstatera en eventuell ökning av mängden aktiv substans inom 48 timmar efter behandlingsstarten, annars kan irreversibel toxicitet av metotrexat uppstå.

Om akut metotrexattoxicitet uppstår kan patienten behöva folsyra. Hos patienter med reumatoid artrit eller psoriasis kan tillskott av folsyra eller folinsyra minska de toxiska verkningarna av metotrexat såsom gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymvärden.

Innan folsyrapreparat används rekommenderas mätning av vitamin B12-nivåer eftersom folsyra kan dölja en vitamin B12-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

7. Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Strålningsinducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador i huden kan uppkomma igen under metotrexatterapi ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Allvarliga, ibland dödliga, hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter en eller flera doser metotrexat.

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får metotrexat, främst i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. PML kan vara dödlig och ska övervägas som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hepatotoxiska medel

På grund av den potentiellt toxiska effekten på levern bör ytterligare hepatotoxiska läkemedel inte tas under behandling med metotrexat. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska patienterna övervakas noggrant för tecken och symtom på levertoxicitet, inklusive närmare övervakning av leverenzymmer (se avnitt 4.4). Konsumtion av alkohol bör undvikas eller minimeras.

Potentiellt hepatotoxiska medel innefattar t.ex. retinoider (t.ex. akitretin, etrenitat), azatioprin och leflunomid.

Hematotoxiska medel

Hematotoxiska läkemedel bör inte tas under behandling med metotrexat. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska patienterna övervakas noggrant för tecken och symtom på hematotoxicitet inklusive noggrann övervakning av blodkroppsräkning och trombocyter.

Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel (t.ex. metamizol) ökar sannolikheten för allvarliga hematotoxiska effekter av metotrexat. Samtidig administrering med leflunomid ökar risken för pancytopeni.

Vid (för)behandling med läkemedel som kan ha oönskade effekter på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin); var uppmärksam på risken för uttalad försämrad blodbildning. Samtidig administrering av folatantagonister, såsom trimetoprim/sulfametoxazol, har rapporterats orsaka akut megaloblastisk pancytopeni i sällsynta fall.

Läkemedel som påverkar folatnivåerna och vitaminprodukter innehållandes folsyra

Samtidig administrering av produkter som orsakar folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad metotrexattoxicitet. Därför är det tillrådligt att vara särskilt försiktig vid befintlig folsyrabrist.

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

Även om kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat, genom att sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen och därmed kan medföra en ökad risk för biverkningar, har dessa endast observerats hos enstaka patienter inom flera studier.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska metotrexats effekt.

Ciklosporin

Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en risk för kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation när denna kombination används.

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktioner som kan öka metotrexatnivåerna

Frekvent patientövervakning är nödvändig, särskilt om höga metotrexatdoser administreras samtidigt med läkemedel som minskar metotrexats proteinbindning, metotrexats eliminering eller

som orsakar njurskador. Om samtidig användning inte kan undvikas; överväg dosjustering av metotrexat. Övervakning av metotrexats serumnivåer kan vara lämpligt.

Probenecid, svaga organiska syror såsom loop-diuretika, och pyrazoler (fenylbutazon) kan reducera elimineringen av metotrexat och högre serumkoncentrationer kan antas inducera högre hematologisk toxicitet.

Metotrexat är plasmaproteinbundet och vissa läkemedel såsom orala hypoglykemika, tiaziddiuretika, sulfonamider, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, amidopyrinderivat, doxorubicin, p-aminobensoesyra, vissa antibiotika såsom penicillin, tetracykliner, kloramfenikol minskar denna binding, vilket kan leda till ökad toxicitet om de används samtidigt.

Det finns också en risk för ökad toxicitet när metotrexat i låga doser och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller salicylater kombineras. NSAID kan orsaka njurskador.

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance av metotrexat vilket resulterar i ökad/förlängd koncentration av metotrexat i blodet, till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blodet ska noggrant övervakas hos patienter som behandlas samtidigt med dessa två läkemedel.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare såsom omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner: Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd

renal eliminering av metotrexat. I kombination med pantoprazol rapporterades hämmad renal eliminering av metabolit 7-hydroximetotrexat tillsammans med myalgi och frossa i ett fall.

Penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin kan i enskilda fall reducera renalt clearance av metotrexat, så att ökade serumkoncentrationer av metotrexat med samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppkomma.

Användning av prokarbazin under behandling med metotrexat i höga doser ökar risken för nedsatt njurfunktion. Risken för fördröjd metotrexatclearance ska också beaktas vid kombination med andra cytostatiska läkemedel.

Interaktioner som kan minska metotrexatnivåerna

Samtidig användning av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) kan minska metotrexatexponeringen och försämra dess terapeutiska effekt. Vid samtidig användning bör dosjustering av metotrexat övervägas. Övervakning av metotrexats serumnivåer kan vara lämpligt.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att interferera med den enterohepatiska cirkulationen. Om administrering av kolestyramin inte kan undvikas ska kolestyramin- och metotrexatdoserna separeras så mycket som möjligt. Orala antibiotika såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan störa den enterohepatiska cirkulationen genom att inhibera tarmfloran eller hämma den bakteriella metabolismen.

Metotrexats påverkan på andra läkemedel

Metotrexat höjer plasmanivåerna av merkaptopurin.

Kombinationen av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosjustering.

Man ska vara medveten om de farmakokinetiska interaktionerna mellan metotrexat och 5-fluorouracil (ökad halveringstid av 5-fluorouracil). Om samtidig administrering är nödvändig ska patienten övervakas för 5-fluorouraciltoxicitet och dosjusteringar bör övervägas om det är nödvändigt.

Strålbehandling

Strålbehandling under användning av metotrexat kan öka risken för mjukdels- eller skelettnekros.

Teofyllin och koffein

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

Överdriven konsumtion av drycker som innehåller koffein eller teofyllin (kaffe, koffeininnehållande läskedrycker, svart te) bör undvikas under metotrexatbehandling eftersom effekten av metotrexat kan minska genom den möjliga interaktionen mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

Infektionsrisk och vaccinering

Vaccination med levande vaccin hos patienter som får kemoterapi kan resultera i svåra och livshotande infektioner (se

avsnitt Kontraindikationer). Med tanke på de möjliga effekterna på immunsystemet kan metotrexat leda till felaktiga vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att bedöma immunreaktionen). Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatbehandling (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Särskilt vid ortopedisk kirurgi där mottagligheten för infektioner är hög ska en kombination av metotrexat och immunmodulerande läkemedel användas med försiktighet.

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

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

Preventivmetoder för män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för

metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad. Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under den manliga patientens behandling och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt Kontraindikationer). Om en kvinna blir gravid under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter avslutad behandling ska medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen.

Ultraljudsundersökning ska genomföras för att bekräfta att fostret utvecklas normalt.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiovaskulära missbildningar, eller missbildningar relaterade till centrala nervsystemet och extremiteter).

Metotrexat är en kraftfull human teratogen, med ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och kongenitala missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 procent av gravida kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med 22,5 procent hos

sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.

- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 procent av levande födda till kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 procent av levande födda till sjukdomsmatchade patienter som behandlats med andra läkemedel än metotrexat.

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas. När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

Amning

Eftersom metotrexat passerar över i bröstmjölken och kan orsaka toxicitet hos ammande spädbarn är behandlingen kontraindicerat under amningsperioden (se avsnitt Kontraindikationer). Om behandling är nödvändig under amningsperioden ska amningen avslutas före behandling.

Fertilitet

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

Trafik

Centralnervösa symtom såsom trötthet och yrsel kan förekomma under behandling, därför i enstaka fall kan metotrexat ha mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

I allmänhet är frekvens och allvarlighetsgrad av biverkningar av metotrexat (MTX) relaterade till dos, doseringsfrekvens, administreringsätt samt exponeringens duration.

De allvarligaste biverkningarna av metotrexat är benmärgssuppression, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboembolsika händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De mest frekvent förekommande biverkningarna av metotrexat är gastrointestinala besvär (t.ex. stomatit, dyspepsi, magsmärtor, illamående, aptitlöshet) och avvikande leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), bilirubin, alkaliskt fosfatas). Andra ofta förekommande biverkningar är leukopeni, anemi, trombocytopeni, huvudvärk, trötthet, dåsigheit, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerat med eosinofili, orala sår, diarré, exantern, erytem och pruritus.

De flesta biverkningar är reversibla om de upptäckts tidigt. När biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas. Detta inkluderar användning av kalciumfolinat. Metotrexatbehandling ska endast återupptas med största försiktighet, efter noggrant övervägande av behandlingsbehovet och med ökad vaksamhet avseende eventuellt återkommande biverkningar.

De mest relevanta biverkningarna är hämning av det hematopoetiska systemet och mag-tarmstörningar.

Följande rubriker används för att organisera biverkningarna efter frekvens:

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

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Infektion (inklusive reaktivering av inaktiv kronisk infektion), sepsis, *Pneumocystis jiroveci* pneumoni.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

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

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni, anemi, trombopeni.

Mindre vanliga: Pancytopeni.

Mycket sällsynta: Agranulocytos, allvarliga förlopp av benmärgshämning, lymfoproliferativa störningar (se "beskrivning" nedan).

Ingen känd frekvens: Eosinofili.

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock.

Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, immunsuppression.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Påskyndande av diabetes mellitus.

Psyksiska störningar

Mindre vanliga: Depression, förvirring.

Sällsynta: Humörsvängningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, trötthet, dåsighet.

Mindre vanliga: Yrsel.

Mycket sällsynta: Smärta, muskulär asteni, parestesi/hypestesi, förändrat smaksinne (metallsmak), konvulsioner, meningism, akut aseptisk meningit, paralyt.

Ingen känd frekvens: Encefalopati/leukoencefalopati.

Ögon

Sällsynta: Synstörningar, konjunktivit.

Mycket sällsynta: Nedsatt syn, retinopati.

Hjärtat

Sällsynta: Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad.

Blodkärl

Sällsynta: Hypotoni, tromboembolihändelser.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: Pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerad med eosinofili (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Symtom som tyder på potentiellt allvarlig lungskada (interstitiell pneumonit) är: torr, improduktiv hosta, andnöd och feber (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mindre vanliga: Faryngit.

Sällsynta: Lungfibros, andnöd och bronkialastma, pleurautgjutning.
Ingen känd frekvens: Epistaxis, pulmonell alveolär blödning.

Magtarmkanalen

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

Vanliga: Orala sår, diarré.

Mindre vanliga: Gastrointestinala sår och blödning, enterit, kräkning, pankreatit.

Sällsynta: Gingivit.

Mycket sällsynta: Hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Mycket vanliga: Förhöjda transaminaser (ASAT, ALAT), alkaliskt fosfatas och bilirubin.

Mindre vanliga: Cirros, fibros och fettdegeneration av levern, sänkt serumalbumin.

Sällsynta: Akut hepatit.

Mycket sällsynta: Leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Exantem, erytem, pruritus.

Mindre vanliga: Ljussensibilisering, håravfall, ökning av reumatoida noduli, herpes zoster, vaskulit, herpesliknande eruptioner i huden, urticaria.

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

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökade pigmentförändringar på naglarna, akut paronyki, furunkulos, telangiektasi.

Ingen känd frekvens: Hidradenit, erytema multiforme, onykolys, hudexfoliation / exfoliativ dermatit.

Psoriasislesioner kan förvärras vid samtidig exponering för UV-behandling. Strålningsdermatit och solskador kan återkomma "recalled".

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, myalgi, osteoporos.

Sällsynta: Stressfraktur.

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

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Inflammation och sår i urinblåsan, njurinsufficiens, störd miktion.

Sällsynta: Njursvikt, oliguri, anuri, elektrolytstörningar.

Ingen känd frekvens: Proteinuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Inflammation och sår i vagina.

Mycket sällsynta: Förlust av libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, störd menstruation, vaginal flytning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Feber, infektion, försämrad sårhäkning, hypogammaglobulinemi.

Mycket sällsynta: Lokal skada (bildande av steril abscess, lipodystrofi) vid injektionsstället efter intramuskulär eller subkutan administrering.

Ingen känd frekvens: Frossa, asteni, nekros på injektionsstället, ödem.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Uppkomsten och allvarlighetsgraden av biverkningar beror på dosnivån och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid lägre doser måste dock patienterna övervakas regelbundet av läkaren med korta intervall.

Subkutan applicering av metotrexat tolereras väl lokalt. Endast lindriga hudreaktioner har observerats, vilka avtar under terapin.

Rapportering av misstänkta biverkningar Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats:

www.lakemedelsverket.se

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom på överdosering

Toxicitet av metotrexat påverkar främst det hematopoetiska systemet.

Behandlingsåtgärder i fall av överdosering

Kalciumfolinat är den specifika antidoten för att neutralisera de toxiska biverkningarna av metotrexat.

I fall av oavsiktlig överdosering bör en dos kalciumfolinat likvärdig med eller högre än den skadliga dosen metotrexat administreras intravenöst eller intramuskulärt inom en timme och doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

I fall av massiv överdosering kan det bli nödvändigt med vätsketillförsel och urinalkalisering för att förhindra att metotrexat och/eller dess metaboliter fälls ut i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats förbättra metotrexateliminerings. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

Farmakodynamik

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

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör klassen cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv inhibition av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar sålunda DNA- och RNA-syntesen. Det har ännu inte klarlagts om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit, reumatoid artrit och Crohns sjukdom beror på en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv effekt och i vilken omfattning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid inflammerade ställen bidrar till dessa effekter.

En studie av veckoinjektioner av metotrexat hos en grupp patienter med kroniskt aktiv Crohns sjukdom (trots minst tre månaders prednisonbehandling) visade att metotrexat var effektivare än placebo för att förbättra symtomen och minska behovet av prednison. Totalt 141 patienter randomiserades i en kvot på 2:1 till metotrexat (25 mg i veckan) eller placebo. Efter 16 veckor var 37 patienter (39,4 %) i klinisk remission i metotrexatgruppen jämfört med 9 patienter (19,4 %, $p=0,025$) i placebogruppen. Patienterna i metotrexatgruppen fick sammanlagt mindre prednison och deras medelpoäng för Crohn's Disease Activity Index var betydligt lägre än för de i placebogruppen ($p=0,026$ respektive $p=0,002$). (Feagan et al. [1995]).

En studie av patienter, som gått i remission efter 16 till 24 veckors behandling med 25 mg metotrexat, visade att en låg dos metotrexat underhåller remission. Patienterna randomiserades till att få antingen metotrexat i en dos på 15 mg i.m. en gång i veckan

eller placebo i 40 veckor. I vecka 40 var 26 patienter (65 %) i remission i metotrexatgruppen och färre behövde prednison för återfall (28 %) jämfört med placebogruppen (39 %, $p=0,04$ respektive 58 %; $p=0,01$). (Feagan et al. [2000]).

Biverkningarna som observerades i studierna av metotrexat för Crohns sjukdom i kumulativa doser har inte visats ha en annan säkerhetsprofil för metotrexat än den profil som redan är känd. Därför måste ungefär samma försiktighetsåtgärder vidtas vid användning av metotrexat för behandling av Crohns sjukdom som för andra reumatiska eller icke-reumatiska indikationer för metotrexat (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).

Farmakokinetik

Absorption

Biotillgängligheten för subkutan, intravenös och intramuskulär injektion är jämförbar och nästan 100 %.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. När läkemedlet distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater särskilt i lever, njurar och mjälte, vilka kan dröja kvar i veckor eller månader. Administrerat i små doser passerar metotrexat ut i likvorn i minimala mängder.

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Den huvudsakliga metaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker, främst i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv sekretion i proximala tubuli.

Cirka 5 – 20 % metotrexat och 1 – 5 % 7-hydroximetotrexat elimineras biliärt. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

Den terminala halveringstiden är i medeltal 6 – 7 timmar och uppvisar avsevärd variation (3 – 17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Särskilda populationer

I fall av nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Uppgift saknas om försämrad eliminering när det gäller nedsatt leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Kronisk toxicitet

Studier av kronisk toxicitet på mus, råtta och hund visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression, och levertoxicitet.

Mutagen och carcinogen potential

Långtidsstudier på råtta, mus och hamster visade inga tecken på carcinogenicitet av metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt kan förväntas hos människa.

Reproduktionseffekter

Teratogena effekter har visats hos fyra arter (råtta, mus, kanin, katt). Hos rhesusapor visades inte några missbildningar relevanta för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,3 ml innehåller 7,5 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,4 ml innehåller 10 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,6 ml innehåller 15 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 0,8 ml innehåller 20 mg metotrexat.
1 förfylld spruta med 1,0 ml innehåller 25 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller högst 5,21 mg natrium per ml (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektioner

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Hanterings- och destruktionssättet måste överensstämma med det för andra cytotoxiska preparat i enlighet med gällande anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera metotrexat.

Föräldrar, vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara metotrexat utom räckhåll för barn, helst i ett låst skåp.

Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Alla som hanterar metotrexat ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när metotrexat hanteras.

Kontakt med hud eller slemhinnor ska undvikas. Om metotrexat kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

Spill ska omedelbart torkas upp.

Detta läkemedel ska inspekteras visuellt före användning. Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller innehåller partiklar eller om förpackningen är skadad.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Detta läkemedel är en klar, gulaktig lösning för injektion med ett pH av 7,0 – 9,0.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 25 mg/ml klar, gulaktig lösning

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

0,4 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

0,6 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

0,8 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

1 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls ej*