

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebetrex 20 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg metotrexat (som 21,94 mg metotrexatdinatrium).

1 förfylld spruta med 0,375 ml injektionsvätska, lösning innehåller 7,5 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 0,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 0,625 ml injektionsvätska, lösning innehåller 12,5 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 0,75 ml injektionsvätska, lösning innehåller 15 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 0,875 ml injektionsvätska, lösning innehåller 17,5 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 1,125 ml injektionsvätska, lösning innehåller 22,5 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 1,25 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 1,375 ml injektionsvätska, lösning innehåller 27,5 mg metotrexat  
1 förfylld spruta med 1,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 30 mg metotrexat

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,18 mmol/ml natrium (4,13 mg/ml natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, gulaktig lösning för injektion.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- Polyartikulära former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit (JIA), när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs) varit otillräcklig.
- Svår terapiresistent handikappande psoriasis, med otillräckligt svar på andra terapiformer såsom ljusterapi, PUVA, och retinoider samt svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### **Viktig varning angående doseringen av Ebetrex (metotrexat)**

Vid behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit (JIA) och psoriasis får Ebetrex (metotrexat) **endast användas en gång i veckan**. Doseringsfel vid användning av Ebetrex (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.

Ebetrex ges en gång per vecka.

Patienten måste uttryckligen informeras om att Ebetrex administreras **endast en gång per vecka**.

Det rekommenderas att en särskild dag i veckan avsätts som ”injektionsdag”.

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

#### Dosering till patienter med reumatoid artrit

Rekommenderad startdos är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, som ges subkutant, intramuskulärt eller intravenöst. Beroende på sjukdomsaktiviteten och patientens tolerans kan startdosen ökas. En veckodos på 25 mg bör i allmänhet inte överskridas.

Doser överskridande 20 mg/vecka kan emellertid sättas i samband med en påtaglig ökning i toxicitet, särskilt benmargssuppression. Behandlingssvar kan förväntas efter ca 4-8 veckor. När önskad klinisk effekt erhållits ska dosen minskas stegvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

#### Dosering till barn och ungdomar under 16 år med polyartikulära former av juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 10-15 mg/m<sup>2</sup> kroppsyt/vecka. Vid otillräcklig effekt kan den veckovisa dosen ökas upp till 20 mg/m<sup>2</sup> kroppsyt/vecka. Emellertid krävs ökad övervakningsfrekvens om dosen ökas.

Eftersom data för intravenös användning hos barn och ungdomar är begränsade ska parenteral administrering begränsas till subkutan och intramuskulär injektion.

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

Användning till barn <3 år rekommenderas inte eftersom data avseende effekt och säkerhet är otillräckliga för denna population.

#### Dosering till patienter med svåra former av psoriasis vulgaris och psoriasisartrit

En testdos på 5–10 mg parenteralt rekommenderas en vecka före insättande av behandling för att upptäcka idiosynkratiska biverkningar.

Rekommenderad startdos är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, som ges subkutant, intramuskulärt eller intravenöst.

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 benmargssuppression.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter ca 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.

#### Nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion

Ebetrex ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen anpassas enligt följande:

Procentandel av dosen som ska administreras

Kreatininclearance (ml/min)

>50 \_\_\_\_\_ 100 %

20–50 \_\_\_\_\_ 50 %

<20 \_\_\_\_\_ Ebetrexat ska inte användas.

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvud taget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Metotrexat är kontraindicerat vid bilirubin >5 mg/dl (85,5 µmol/l), se avsnitt 4.3.

#### Äldre

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

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

Eftersom metotrexats halveringstid kan vara 4 gånger längre än normalt hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller i vissa fall att metotrexat-administreringen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

#### Behandlingstid och administrering

Endast för engångsbruk.

Ebetrex injektionsvätska, lösning kan ges intramuskulärt, intravenöst eller subkutant (till barn och ungdomar endast subkutant eller intramuskulärt). Hos vuxna ska intravenös administrering ske som bolusinjektion. Se även avsnitt 6.6.

Den totala behandlingstiden bestäms av den behandlande läkaren.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning, praktiskt taget fri från partiklar, ska användas.

Metotrexat får inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor! Vid eventuell kontamination ska det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten! Se avsnitt 6.6.

Behandling med Ebetrex vid reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, svår psoriasis vulgaris och psoriasisartrit är långtidsbehandling.

#### Reumatoid artrit

Behandlingssvar hos patienter med reumatoid artrit kan förväntas efter 4-8 veckor. Symtomen kan återkomma efter avslutad behandling.

#### Svåra former av psoriasis vulgaris och psoriasisartrit

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter 2-6 veckor. Beroende på den kliniska bilden och förändringarna i laboratorieparametrar ska behandlingen därefter fortsätta eller avslutas.

Observera:

Vid övergång från oral till parenteral administrering kan dosen behöva minskas på grund av den varierande biotillgängligheten av metotrexat efter oral administrering.

Tillskott av folsyra eller folinsyra kan övervägas enligt gällande riktlinjer för behandling.

### **4.3 Kontraindikationer**

Ebetrex är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot metotrexat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- gravt nedsatt leverfunktion, om bilirubin i serum är  $>5$  mg/dl ( $85,5$   $\mu$ mol/l) (se även avsnitt 4.2)
- alkoholmissbruk
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min) eller serumkreatininvärden över 2 mg/dl (se även avsnitt 4.2 och 4.4)
- befintliga blod dyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- immunbrist
- allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och HIV
- stomatit, sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna måste uttryckligen informeras om att behandlingen ska ges **en gång per vecka**, inte varje dag. Felaktigt intag av metotrexat kan leda till allvarliga, även potentiellt letala, biverkningar. Sjukvårdspersonal och patienter ska instrueras tydligt.

Hos framför allt äldre patienter har dödsfall rapporterats vid **oavsiktlig daglig administrering** av veckodosen.

På grund av en potentiell toxisk effekt på levern, bör inte andra hepatotoxiska läkemedel ges under behandling med metotrexat *om det inte är absolut nödvändigt* och konsumtion av alkohol bör undvikas eller reduceras kraftigt (se avsnitt 4.5).

##### **Njurfunktion**

Icke-steroida antiinflammatoriska medel rekommenderas inte i närvaro av riskfaktorer såsom – även gränsfall – nedsatt njurfunktion (risk för ökad toxicitet).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör metotrexatbehandling bara ges med stor försiktighet och i lägre doser på grund av fördröjd eliminering av metotrexat (se avsnitt 4.2).

Eftersom metotrexat huvudsakligen utsöndras via njurarna kan förhöjda koncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, vilket kan ge allvarliga biverkningar såsom nedsatt njurfunktion t.o.m. njursvikt. I samband med administreringen av icke-steroida antiinflammatoriska medel har allvarliga biverkningar inklusive dödsfall rapporterats.

Under metotrexatbehandling kan njurfunktionen försämrats med förhöjning av vissa laboratorievärden (kreatinin, urea och urinsyra i serum).

##### **Gastrointestinal toxicitet**

Tillstånd som medför dehydrering (emes, diarré, stomatit) kan öka metotrexats toxicitet på grund av förhöjda halter av läkemedlet. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör.

##### **Metotrexat och pleurautgjutning/ascites**

Hos patienter med patologisk ansamling av vätska i kroppshålor ("tredje rummet") som ascites eller pleurautgjutningar, är metotrexats elimineringshalveringstid i plasma förlängd, vilket kan leda till oväntad toxicitet. Pleurautgjutning och ascites ska dräneras innan behandlingen med metotrexat påbörjas.

Ökad försiktighet bör i allmänhet iakttas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus och nedsatt lungfunktion.

##### **Infektion eller immunologiska tillstånd**

På grund av en möjlig effekt på immunsystemet kan metotrexat leda till felaktiga vaccin- och testresultat (immunologiska procedurer för bestämning av immunreaktionen).

Vaccination med levande vacciner bör således undvikas hos patienter som får metotrexatbehandling. Det finns rapporter om disseminerade infektioner med kokoppor efter smittkoppsvaccination av patienter som får metotrexatbehandling.

Metotrexat inducerade reaktivering av hepatit B-infektion eller försämring av hepatit C-infektioner som i vissa fall ledde till döden. Några fall av reaktivering av hepatit B inträffade efter utsättning av metotrexat. Kliniska tester och laborietester bör utföras för att bedöma befintlig klinisk leversjukdom hos patienter som tidigare har haft hepatit B- eller C-infektion. Resultaten kan visa att metotrexatbehandling är olämplig för vissa patienter.

Vid inaktiv, kronisk infektion som herpes zoster eller tuberkulos krävs dessutom särskild försiktighet på grund av risken för en eventuell aktivering.

Under metotrexatbehandling kan opportunistiska infektioner uppträda, inklusive pneumocystis carinii-pneumoni som kan leda till döden.

### **Lungtoxicitet**

Lungkomplikationer, pleurautgjutning, alveolit eller pneumonit med symtom som allmän sjukdomskänsla, irriterande torrhosta, dyspné som kan utvecklas till dyspné i vila, hosta, toraxsmärta, feber, hypoxemi och infiltrat på toraxröntgen som uppstår under metotrexatbehandling kan vara tecken på en eventuell farlig skada som kan leda till döden.

Lungsjukdomar inducerade av metotrexat, såsom pneumonit, kan uppträda akut när som helst under behandlingen, har redan rapporterats vid alla doser (inklusive låga doser på 7,5 mg/vecka) och var inte alltid helt reversibla.

Vid misstanke om dessa komplikationer bör metotrexatbehandlingen sättas ut omedelbart och differentiering mot andra infektioner (inklusive pneumoni) måste utföras.

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.

### **Hudtoxicitet**

Allvarliga, ibland dödliga allergiska hudreaktioner, som Stevens-Johnsons syndrom och toxiska epidermal nekrolys (Lyells syndrom), har förekommit.

### **Ljuskänslighet**

Ljuskänslighet som manifesteras av reaktioner med kraftiga solskador har observerats hos vissa personer som tar metotrexat (se avsnitt 4.8). Exponering för kraftigt solljus eller UV-strålning ska undvikas, såvida det inte är medicinskt indicerat. Patienterna ska använda lämpligt solskydd för att skydda sig mot starkt solljus.

Strålningsinducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador kan uppkomma igen under metotrexatbehandling (minnesreaktion). Psoriatiska lesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Ibland har maligna lymfom uppstått hos patienter som fått metotrexat i lågdos. Dessa gick i vissa fall tillbaka efter att metotrexatbehandlingen sattes ut. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytotoxisk behandling sättas in. Någon ökad incidens av lymfom under behandling med metotrexat kunde inte ses i en nylig studie.

Intravenös administrering av metotrexat kan leda till akut encefalit (inflammation i hjärnan) och akut encefalopati (onormal förändring i hjärnan) med dödlig utgång.

### ***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.

### **Användning till äldre**

Särskilt hos äldre patienter har dödsfall rapporterats vid oavsiktlig daglig administrering av veckodosen. Äldre patienter bör undersökas ofta för tidiga tecken på toxicitet. Metotrexatdosen ska anpassas vid hög ålder och nedsatt lever- och njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### **Pediatrisk population**

Metotrexat till barn och ungdomar ska bara sättas in och övervakas av specialistläkare med tillräcklig erfarenhet av diagnos och behandling av det tillstånd som ska behandlas.

## **Fertilitet och reproduktion**

### Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar 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 4.6). Innan Ebetrex 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 4.6.

### **Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder:**

Patienterna måste övervakas noga under behandling med metotrexat, så att symtom på förgiftning kan upptäckas omedelbart.

### Innan metotrexatterapi:

- fullständig blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter
- leverenzymtest (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), bilirubintest
- serumalbumintest
- lungröntgen vid behov
- njurfunktionstester (vid behov med kreatininclearance)
- hepatitserologi (A, B, C)
- uteslutande av tuberkulos vid behov.

Under behandlingen (de första två veckorna en gång i veckan, under nästa månad en gång varannan vecka, därefter, beroende på leukocyttal och patientens stabilitet minst en gång per månad under nästa sex månader och därefter minst var tredje månad):

En ökad kontrollfrekvens bör övervägas även vid ökning av dosen eller om halterna av läkemedel är förhöjda (t.ex. till följd av dehydrering, ökad toxicitet av metotrexat).

1. Undersökning av munhåla och svalg för slemhinneförändringar.
2. Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter.
3. Leverfunktionstester

Behandling ska inte initieras alternativt ska avbrytas om ihållande eller signifikanta avvikelser i leverfunktionstester, andra noninvasiva leverfibrosundersökningar eller leverbiopsier observeras.

Tillfälliga förhöjningar av transaminaser på upp till två eller tre gånger det övre referensvärdet har rapporterats hos 13–20 % av patienterna. Ihållande förhöjning av leverenzymvärden och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på svår levertoxicitet. Om förhöjningen av leverenzymvärdena kvarstår ska dosreduktion eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Avvikelser i leverfunktionstesterna förekommer inte nödvändigtvis före histologiska förändringar, fibros eller, mer sällan, levercirros. I vissa cirrosfall är transaminasvärdena normala. Därför ska noninvasiva diagnostiska metoder för övervakning av leverns tillstånd övervägas utöver leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas individuellt, med beaktande av patientens övriga sjukdomar, anamnes och riskerna som förknippas med biopsi. Riskfaktorerna för levertoxicitet innefattar tidigare storkonsumtion av alkohol, ihållande förhöjningar av leverenzymvärden,

tidigare leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjeanamnesen, diabetes mellitus, fetma eller tidigare exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier samt långvarig metotrexatbehandling.

Andra levertoxiska läkemedelspreparat ska inte ges under metotrexatbehandlingen, såvida det inte är uppenbart nödvändigt. Alkoholkonsumtion ska undvikas (se avsnitten 4.3 och 4.5). Om patienten samtidigt använder andra levertoxiska läkemedelspreparat ska leverenzymvärdena följas noggrannare än vanligt.

Större försiktighet än vanligt ska iaktas om patienten har insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har utvecklats under metotrexatbehandling utan någon förhöjning av transaminasvärdena.

4. Övervakning av njurfunktion/kreatinivärden i serum  
Om serumkreatinin är förhöjt bör dosen reduceras. Vid serumkreatininniåver över 2 mg/dl ska ingen behandling med metotrexat ges.

Vid njurfunktion nära gränsen (t.ex. vid hög ålder) ska kontroller utföras oftare. Detta gäller i synnerhet vid administrering av ytterligare läkemedel som minskar utsöndringen av metotrexat, leder till nefrototoxicitet (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller som eventuellt kan leda till hematopoetiska störningar.

5. Utfrågning av patienten om eventuell nedsatt lungfunktion och vid behov ett lungfunktionstest.

### **Anmärkningar**

På grund av risken för svåra eller till och med fatala toxiska reaktioner ska patienterna informeras fullständigt om riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna. De ska informeras om vikten av att omedelbart kontakta läkare om symtom på intoxication uppträder, liksom om den efterföljande nödvändiga övervakningen av symtom på intoxication (inklusive regelbundna laboratorietester).

Doser överstigande 20 mg/vecka kan sättas i samband med en påtaglig ökning i toxicitet, särskilt benmargssuppression.

### **Särskild anmärkning**

Hud- och slemhinnekontakt med metotrexat ska undvikas. Vid kontaminering ska berörda delar sköljas med rikligt med vatten.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I djurstudier orsakade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive salicylsyra, minskning av tubulär metotrexatsekretion och följaktligen ökning av dess toxiska effekt. I kliniska studier där NSAID och salicylsyra gavs samtidigt med metotrexat till patienter med reumatoid artrit observerades emellertid ingen ökning av biverkningar. Behandling med sådana läkemedel kan fortsättas under lågdos metotrexatbehandling men endast under strikt medicinsk övervakning.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av metotrexat och kan leda till förhöjda plasmanivåer av metotrexat med kliniska tecken och symtom på metotrexattoxicitet. Försiktighet måste iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Sannolikheten för metotrexatrelaterade hepatotoxiska effekter ökar vid regelbunden alkoholkonsumtion och om andra hepatotoxiska läkemedel ges samtidigt.

Patienter som samtidigt behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin och retinoider) bör monitoreras noggrant med avseende på eventuellt ökad hepatotoxicitet. Alkoholintag ska undvikas under behandling med Ebetrex.

Salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala antikonceptiva, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider, och p-aminobensoesyra undantränger metotrexat från plasmaproteinbindningen och ökar därmed biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Även probenecid och svaga organiska syror kan minska tubulär utsöndring av metotrexat, vilket också medför indirekt dosökning.

Antibiotika, såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider och cefalotin kan i vissa fall minska renalt clearance för metotrexat vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av metotrexat, som gör att hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppträda. Ciprofloxacin minskar den tubulära utsöndringen. Användning av metotrexat med detta läkemedel ska övervakas noga.

Orala antibiotika, såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan minska intestinal metotrexatabsorption eller interferera med den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma den intestinala floran eller hämma bakteriemetabolismen.

Vid (för-)behandling med läkemedel som kan ge biverkningar som påverkar benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) bör man vara uppmärksam på att det finns risk för uttalad påverkan på blodbilden under metotrexatbehandling.

Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Samtidig behandling med läkemedel som kan ge folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan ge upphov till ökad toxicitet av metotrexat. Speciell försiktighet tillråds därför vid folsyrabrist. Å andra sidan kan samtidig administrering av folsyrainnehållande läkemedel eller vitaminpreparat som innehåller folsyra eller folsyraderivat, försämra effekten av metotrexat.

I allmänhet förväntas inte någon ökad toxicitet av metotrexat när Ebetrex ges tillsammans med andra antireumatiska läkemedel (t.ex. guldföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin).

Kombination av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat och samtidigt ge ökade biverkningar genom den hämning av folsyrasyntesen som sulfasalazin ger, men sådana biverkningar har endast rapporterats i enstaka fall i ett antal studier.

Metotrexat kan minska teofyllinclearance. Därför bör teofyllinnivåerna i blodet mätas under samtidig administrering av metotrexat.

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, koffeinhaltiga läskedrycker, svart te) bör undvikas vid samtidig behandling med metotrexat, eftersom effekten av metotrexat kan minska på grund av eventuell interaktion mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

Kombinationsbehandling med metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni. Metotrexat medför ökade plasmanivåer av mercaptopuriner. Därför kan denna kombination kräva dosjustering.

Användningen av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folat, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig oföretsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat så ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Under metotrexatbehandling ska samtidig vaccinering med levande vacciner inte utföras (se avsnitt 4.3 och 4.4).



#### Farmakokinetiska interaktioner

Det är viktigt att vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat, antikonvulsiva läkemedel (minskad metotrexathalt i blodet) och 5-fluorouracil (ökad halveringstid för 5-fluorouracil).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). 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 5.3). 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 metotrexatexponering 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.

#### Fertila kvinnor/preventivmetoder för 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 4.4). 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 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

#### Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjölks i sådana koncentrationer att det finns en risk för påverkan på barnet och behandling är kontraindicerad under amningsperioden (se avsnitt 4.3). Om behandling under amningsperioden är nödvändig ska amning avbrytas före behandlingen.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Eftersom metotrexat kan orsaka centralnervösa biverkningar, som trötthet och yrsel, kan förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner i enstaka fall vara nedsatt (se avsnitt 4.8). Detta gäller i högre utsträckning i samband med alkohol.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad beror på dosnivå och administreringsfrekvens. Svåra biverkningar kan dock uppträda även med låga doser, och det är absolut nödvändigt att patienterna kontrolleras av läkare regelbundet med korta intervall.

De flesta biverkningarna är reversibla om de upptäcks tidigt. Om sådana biverkningar uppträder ska doseringen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga motåtgärder ska sättas in (se avsnitt 4.9). Metotrexatbehandling ska endast återupptas med försiktighet, under noggrann utvärdering av nödvändigheten för behandling och med ökad uppmärksamhet beträffande eventuellt återkommande biverkningar.

Biverkningarna i tabellen är uppräknade efter frekvenser:

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 ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ytterligare detaljer ges i nedanstående tabell. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar kan uppträda:

|                               | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta        | Ingen känd frekvens                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|----------------|---------|----------------|-----------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer |                |         | Herpes zoster  | Sepsis    | Herpes simplex, hepatit | Opportunistiska infektioner (kan vara dödliga i vissa fall), dödlig sepsis, histoplasma, kryptokockmykos , nokardios, disseminerad herpes simplex, infektioner orsakade av cytomegalovirus, inklusive pneumoni, reaktivering av en hepatit B-infektion och försämring av en hepatit C-infektion |

|                                                                                     | Mycket vanliga | Vanliga                                  | Mindre vanliga                                                                                                 | Sällsynta                                                                               | Mycket sällsynta                                                                                                                                  | Ingen känd frekvens                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Neoplasier, benigna och maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> |                |                                          | Enstaka fall av lymfom <sup>1</sup>                                                                            |                                                                                         |                                                                                                                                                   |                                                            |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                                      |                | Leukopeni, trombocytopeni, anemi         | Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska rubbningar                                                          | Megaloblastisk anemi                                                                    | Svåra fall av benmärgsdepression, aplastisk anemi, lymfoproliferativa störningar (se ”beskrivning” nedan)                                         | Lymfadenopati, eosinofili och neutropeni <sup>2</sup> .    |
| <b>Immunsystemet</b>                                                                |                |                                          | Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock                                                                      |                                                                                         | Hypogammaglobulinemi                                                                                                                              | Immun-suppression, feber <sup>3</sup> , allergisk vaskulit |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                                                     |                |                                          | Diabetes mellitus                                                                                              |                                                                                         |                                                                                                                                                   |                                                            |
| <b>Psykiska störningar</b>                                                          |                |                                          | Depression                                                                                                     | Humörsvängningar, övergående perceptions störningar                                     |                                                                                                                                                   |                                                            |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                                           |                | Huvudvärk, trötthet, dåsighet, parestesi | Hemipares, yrsel, förvirringstillstånd, kramper, leukoencefalopati/encefalopati (vid parentral administrering) | Pares, talrubbningar inklusive dysartri och afasi                                       | Smärta, myasteni i extremiteterna, smakförändringar (metallsmak), akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar), parestesi/hypestesi |                                                            |
| <b>Ögon</b>                                                                         |                |                                          |                                                                                                                | Allvarliga synrubbningar (dimsyn eller grumlig syn), allvarlig dysopi av okänt ursprung | Konjunktivit                                                                                                                                      |                                                            |
| <b>Hjärtat</b>                                                                      |                |                                          |                                                                                                                | Hypotoni                                                                                | Perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad                                                                                                |                                                            |

|                                                 | Mycket vanliga                                                                                                  | Vanliga                                                                                         | Mindre vanliga                                                                                                                                                                                                                                                  | Sällsynta                                                                                                     | Mycket sällsynta                                                                       | Ingen känd frekvens                                    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Blodkärl</b>                                 |                                                                                                                 |                                                                                                 | Vaskulit (som svåra toxiska symtom)                                                                                                                                                                                                                             | Trombo-emboliska händelser <sup>4</sup>                                                                       |                                                                                        |                                                        |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |                                                                                                                 | Lungkomplikationer p.g.a. interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall <sup>5</sup> | Lungfibros, pleurautgjutning.                                                                                                                                                                                                                                   | Faryngit, andningsstillestånd.                                                                                | <i>Pneumocystis carinii</i> -pneumoni, kronisk obstruktiv lungsjukdom, astma bronkiale | Pulmonell alveolär blödning                            |
| <b>Magtarmkanalen<sup>6</sup></b>               | Minskad aptit, illamående, kräkningar, buksmärta, inflammation och sår i slemhinnan i mun och hals <sup>7</sup> | Diarré <sup>7</sup>                                                                             | Gastro-intestinala sår och blödningar, pankreatit.                                                                                                                                                                                                              | Enterit, melena, gingivit.                                                                                    | Hematemes                                                                              | Icke-infektiös peritonit                               |
| <b>Lever och gallvägar</b>                      | Ökning av leverenzymerna (ALAT, [GPT], ASAT, [GOT], alkalisk fosfatas och bilirubin).                           |                                                                                                 | Utveckling av fettlever, fibros och cirrhos <sup>8</sup> ; minskning av serumalbumin                                                                                                                                                                            | Akut hepatit och hepatotoxicitet.                                                                             | Akut levernekros.                                                                      | Leversvikt                                             |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                  |                                                                                                                 | Exantem, erytem, klåda                                                                          | Urtikaria, fotosensibilitet, ökad hudpigmentering, håravfall, noduli, smärtsamma lesioner av psoriasisplack, svåra toxiska reaktioner: herpetiforma hudutslag, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Ljuskänslighet reaktioner. | Ökad pigmentering i naglar, onykolys, akne, petekier, ekkymos, erythema multiforme, erytematösa hudruptioner. | Akut paronyki, furunkulos, telangiektasier                                             | Onormal sårhäkning, hudexfoliation/exfoliativ dermatit |

|                                                                    | <b>Mycket vanliga</b> | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>                                                                                                                                                                     | <b>Sällsynta</b>                                                                | <b>Mycket sällsynta</b>                                                                     | <b>Ingen känd frekvens</b>                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                       |                | Artralgi, myalgi, osteoporos                                                                                                                                                              | Stressfraktur                                                                   |                                                                                             | Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar) |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                       |                | Inflammation och sår i urinblåsan (eventuellt med hematuri), dysuri                                                                                                                       | Azotemi                                                                         | Proteinuri                                                                                  |                                                                    |
| <b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>                  |                       |                | Fostermissbildningar                                                                                                                                                                      | Abort                                                                           | Fosterdöd                                                                                   |                                                                    |
| <b>Reproduktionssorgan och bröstkörtel</b>                         |                       |                | Inflammation och ulceration i vagina                                                                                                                                                      | Oligosperm i, menstruationsstörning, som dock återgår efter avslutad behandling | Störd ovogenes, spermatogenes, avsaknad av libido, impotens, vaginal flytning, infertilitet |                                                                    |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                       |                | Efter intramuskulär användning av metotrexat kan lokala biverkningar (brännande känsla) eller skada (bildande av steril abscess, nedbrytning av fettvävnad) uppstå vid injektionsstället. |                                                                                 | Feber <sup>9</sup>                                                                          | Nekros på injektionsstället, ödem                                  |

<sup>1</sup> Gick i regress hos ett antal fall när metotrexatbehandlingen hade avbrutits

<sup>2</sup> De första tecknen på dessa livshotande komplikationer kan vara: feber, halsont, ulcerationer i munslemhinnan, influensaliknande besvär, kraftig utmattning, näsblod och hudblödning. Användning av metotrexat ska avbrytas omedelbart om antalet blodkroppar minskar signifikant.

<sup>3</sup> Kräver utredning för bakteriell eller mykotisk septikemi!

<sup>4</sup> Inklusive arteriell och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinal ventrombos, lungemboli

<sup>5</sup> Oberoende av dos och metotrexatbehandlings längd

<sup>6</sup> Om diarré eller sårbildningar uppstår i det orala eller faryngeala området kan det vara nödvändigt att sätta ut behandlingen på grund av risken för gastrointestinal perforation och hemorragisk enterit.

<sup>7</sup> Speciellt under de första 24-48 timmarna efter administrering av Ebetrexat

<sup>8</sup> Uppträder ofta trots regelbunden övervakning och normala leverenzymvärden

<sup>9</sup> Subkutan administrering av metotrexat visar bra lokal tolerans. Endast lindriga lokala hudreaktioner, av vilka antalet minskade under behandlingens gång, har hittills observerats.

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.

Biverkningar som har observerats med de höga doser av metotrexat som är vanliga inom onkologi omfattar:

*Mindre vanliga:* Allvarlig nefropati, njursvikt

*Mycket sällsynta:* Ovanlig kraniell förnimmelse, övergående blindhet/synförlust

#### 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 biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

## **4.9 Överdosering**

### a) Symtom på överdosering

Erfarenhet efter godkännande för försäljning har visat att överdosering av metotrexat i allmänhet uppstod efter oral användning, men även efter intravenös eller intramuskulär användning. I rapporterna om oral överdosering togs veckodosen oavsiktligt varje dag (som total dos eller uppdelat på flera enkeldoser). Symtomen efter oral överdosering påverkar huvudsakligen det blodbildande systemet och magtarmkanalen. Symtomen omfattar leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mukosit, stomatit, munsår, illamående, kräkningar, sår och blödningar i magtarmkanalen. Vissa patienter visade inga tecken på överdosering.

Det finns rapporter om dödsfall som följd av överdosering. I dessa fall har sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi också rapporterats.

### b) Behandling av överdosering

Kalciumfolinat är en specifik antidot som motverkar de toxiska biverkningarna av metotrexat.

Om leukocyterna sjunker vid låg metotrexatdosering kan t.ex. 6-12 mg kalciumfolinat injiceras intravenöst eller intramuskulärt så snart som möjligt. Därefter ska samma dos ges flera gånger (minst 4 gånger) med 3-6 timmars mellanrum.

I fall av massiv överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen behövas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats påskynda eliminationen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermittent hemodialys med hög genomströmningsteknik.

Hos patienter med *reumatoid artrit*, *polyartikulär juvenil idiopatisk artrit*, *psoriasisartrit* eller *psoriasis vulgaris* kan administrering av folsyra eller dess derivat minska toxiciteten av metotrexat (gastrointestinala symtom, inflammation i munslemhinnan, håravfall och ökning av leverenzymen), se avsnitt 4.5. Innan folsyrapreparat används rekommenderas mätning av vitamin B<sub>12</sub>-nivåer eftersom folsyra kan maskera vitamin B<sub>12</sub>-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet; Immunsuppressiva medel, övriga Immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX03.

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör den grupp av cytotoxiska läkemedel som är kända som antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar därigenom DNA-syntesen. Det är ännu inte klarlagt om effekten hos metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit och kronisk polyartrit beror på en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv effekt och i vilken utsträckning en metotrexatinducerad ökning av den extracellulära adenosinkoncentrationen vid det inflammerade stället bidrar till dessa effekter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas metotrexat från magtarmkanalen. När det administreras i låga doser (7,5 mg/m<sup>2</sup> till 80 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta) har metotrexat en genomsnittlig biotillgänglighet på c:a 70 % även om betydande inter- och intra-individuella variationer är möjliga (25-100 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1-2 timmar. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering uppvisade liknande biotillgänglighet. Omkring 50 % av metotrexat binds till serumproteiner. Vid distributionen till kroppsvävnader kan höga koncentrationer uppmätas speciellt i lever, njurar och mjälte i form av polyglutamat, och kvarstå i veckor eller månader. Vid lågdos passerar metotrexat in i likvor i minimala mängder; vid högdos (300 mg/kg kroppsvikt) har koncentrationer på mellan 4 och 7 µg/ml uppmätts i likvor. Halveringstiden är i medeltal 6-7 timmar och uppvisar betydande variation (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme (pleuralexudat, ascites). Omkring 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Utsöndringen sker huvudsakligen i oförändrad form, främst via renal glomerulusfiltration och aktiv sekretion i proximala tubuli. Ca 5-20 % av metotrexat och 1-5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Ett uttalat enterohepatiskt blodflöde finns.

Vid njurinsufficiens är utsöndringen signifikant fördröjd. Det är inte känt om leverinsufficiens ger minskad utsöndring.

Metotrexat passerar placentabarriären hos råttor och apor.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Kronisk toxicitet

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

### Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råtta, mus och hamster visade inga tecken på karcinogenicitet 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.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor



## **6.2 Inkompatibiliteter**

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

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

Måste användas omedelbart efter öppnandet. Se avsnitt 6.6.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnandet finns i avsnitt 6.3.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25°C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ebetrex tillhandahålls i förfyllda sprutor med kapacitet 1,25 ml (för fyllnadsvolymer 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml och 0,875 ml), 2,25 ml (för fyllnadsvolymer 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml och 1,375 ml), 3 ml (för fyllnadsvolymer 1,5 ml) i ofärgat glas (typ I enligt Ph. Eur.), kolvpropp och ändkapsyl av elastomer.

Varje kartong innehåller 1 förfylld spruta med 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml eller 1,5 ml injektionsvätska, injektionsnålar för engångsbruk med eller utan säkerhetskanyl och spritsuddar.

Multiförpackningar innehåller 4, 5, 6, 12 eller 30 förfyllda sprutor (1 förfylld spruta per kartong).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Hantering och destruktion ska ske enligt lokala riktlinjer för cytotoxiska läkemedel. Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Ebetrex.

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG

Mondseestrasse 11

4866 Unterach

Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

26341

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2009-06-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-03-10

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-10-03