

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Methotrexate Ebewe, 100 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 100 mg metotrexat.

Varje injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 500 mg metotrexat

Varje injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 1 000 mg metotrexat

Varje injektionsflaska med 50 ml koncentrat innehåller 5 000 mg metotrexat

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 ml innehåller 0,43 mmol (9,7 mg) natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, mörkgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Methotrexate Ebewe är indicerat för behandling av olika maligna sjukdomar, t.ex. akut lymfatisk leukemi (ALL), bröstcancer och osteosarkom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med metotrexat ska initieras av eller ske i samråd med en läkare med omfattande erfarenhet av cytostatikabehandling.

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml administreras intravenöst.

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska får inte administreras intratekalt, intramuskulärt eller intraarteriellt eftersom en extrem spädning skulle krävas för dessa administreringsvägar. Ett läkemedel med lägre koncentration ska användas för dessa administreringsvägar.

Högdosbehandling:

Metotrexat kan användas i mycket höga doser (> 1 g) vid vissa neoplastiska sjukdomar.

Sjukdomstillstånd som framgångsrikt har behandlats med högdos metotrexat, antingen ensamt eller i kombination med andra cytostatika, är akut lymfatisk leukemi, osteogent sarkom och vissa solida tumörer. Högdosbehandling ges normalt som en infusion under 24 timmar.

Dosen beräknas vanligtvis per m² kroppsytta.

Kalciumfolinat som rescue-behandling krävs när metotrexat administreras i doser som överstiger 500 mg/m² kroppsytta och måste övervägas vid doser på 100-500 mg/m² kroppsytta.

Som regel är den första dosen kalciumfolinat 15 mg (6-12 mg/m²) och den ska administreras 12-24 timmar (24 timmar senast) efter att infusionen med metotrexat påbörjats. Samma dos ska ges

var 6:e timme under en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan behandlingen ändras till oral behandling.

48 timmar efter att infusionen med metotrexat påbörjats ska residualnivån av metotrexat mätas. Om residualnivån av metotrexat är $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, kan det vara nödvändigt att intensifiera rescue-behandlingen.

Förutom administrering av kalciumfolinat måste en omgående utsöndring av metotrexat garanteras genom

- bibehållen stor urinmängd (adekvat hydrering)
- alkalisering av urin (t.ex. med natriumbikarbonat 8,4 %)

Njurfunktionen ska kontrolleras genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Mer information finns i produktresumén för kalciumfolinat.

Vid tecken på leukopeni bör metotrexat tillfälligt sättas ut.

Följande behandlingsregimer är bara exempel:

Akut lymfatisk leukemi:

- $3,3 \text{ mg/m}^2$ i kombination med andra cytostatika en gång dagligen i 4-6 veckor.
- $2,5 \text{ mg/kg}$ varannan vecka.
- $30 \text{ mg/m}^2/\text{vecka}$ som underhållsbehandling.
- Högdosbehandling mellan 1 och 12 g/m^2 (i.v. 1-6 tim) som upprepas varje till var 3:e vecka.
- 20 mg/m^2 i kombination med andra cytostatika en gång i veckan.

Till barn:

- Doser upp till $8\,000 \text{ mg/m}^2$ i.v. har administrerats sekventiellt (med efterföljande administrering av leukovorin) för konsolidering av remission och underhållsbehandling. Oral behandling med doser upp till $20 \text{ mg/m}^2/\text{vecka}$ ges tillsammans med intravenös administrering och intratekal CNS-profylax (se nedan) som underhållsbehandling.

Hos vuxna:

- Underhållsbehandling med sekventiell POMP-kombination och intratekal CNS-profylax (se nedan) med metotrexat är vanlig. Vid recidiv kan högdos metotrexat provas.

Bröstcancer:

- 40 mg/m^2 i.v. i kombination med andra cytostatika dag 1, eller 1 och 3, eller 1 och 8, eller 3 gånger per år.
- Metotrexat är en del av CMF-behandlingen, vid vilken metotrexatdosen normalt är 40 mg i.v. dag 1 och 8. Behandlingen upprepas med 3-veckorsintervall.

Osteosarkom:

Effektiv kombinationskemoterapi kräver administrering av flera cytotoxiska kemoterapier. Förutom högdos metotrexat med kalciumfolinat som rescue-behandling, kan doxorubicin, cisplatin och en kombination av bleomycin, cyklofosfamid och daktinomycin (BCD) administreras. Startdosen för behandling med högdos metotrexat är 12 g/m^2 . Om den här dosen är otillräcklig för att nå maximala serumkoncentrationer på 10^{-3} M i slutet av infusionen, kan dosen ökas till 15 g/m^2 för efterföljande behandlingar. Om patienten kräks eller inte tolererar oral behandling ska kalciumfolinat administreras i.v. eller i.m.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Metotrexat ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen ska justeras enligt följande:

Kreatininclearance (ml/min):	% av dosen som ska administreras:
<u>>50</u>	<u>100</u>
<u>$20 - 50$</u>	<u>50</u>
<u><20</u>	<u>metotrexat får inte användas</u>

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Metotrexat ska administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant aktuell eller tidigare leversjukdom, speciellt om den beror på alkohol.

Äldre

Dosreduktion ska övervägas hos äldre patienter på grund av nedsatt lever- och njurfunktion samt låga folatreserver som uppkommer med stigande ålder.

4.3 Kontraindikationer

Methotrexate Ebewe får inte användas till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- allvarliga och/eller pågående infektioner
- stomatit, sår i magtarmkanalen
- betydligt nedsatt leverfunktion
- betydande njurdysfunktion
- dysfunktion i hematopoetiska systemet (t.ex. efter radioterapi eller kemoterapi)
- immunbristtillstånd
- hög alkoholkonsumtion
- amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling ska ges av läkare med erfarenhet av tumörbehandling och tillräcklig erfarenhet av behandling med metotrexat. Med tanke på risken för svåra toxiska reaktioner (som kan vara dödliga) under behandling med metotrexat måste patienterna övervakas noga för snabb upptäckt av symtom på toxiska reaktioner.

Patienterna ska informeras om den möjliga nyttan och riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) med metotrexatbehandling. De ska dessutom instrueras att snarast söka läkare om symtom på intoxikation uppstår samt informeras om det efterföljande behovet att kontrollera symtom på intoxikation (inklusive laboratorieprover).

Utsättning av metotrexat leder inte alltid till komplett tillbakagång av biverkningar.

Behandling med metotrexat kräver att serumkoncentrationen av metotrexat kan mätas.

Metotrexat utsöndras endast långsamt från **patologiska ansamlingar av vätska i kroppskaviteter** (det så kallade "tredje rummet"), såsom ascites och vätska i lungsäcken, vilket leder till förlängd halveringstid i plasma och oväntad toxicitet. Vätskan måste avlägsnas innan metotrexat sätts in, om möjligt genom punktion.

Magtarmkanalen

Om patienten får **ulcerös stomatit** eller **diarré, hematemes, svart avföring** eller **blod i avföringen**, ska behandlingen avbrytas eftersom hemorragisk enterit och dödsfall på grund av tarmperforation annars kan bli följden.

Blodet och lymfsystemet

Metotrexat kan hämma **hematopoesen** och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni.

De första tecknen på dessa livshotande komplikationer kan vara feber, halsont, sår i munslemhinnan, influensaliknande symtom, kraftig utmattning, epistaxis och hudblödningar.

Vid behandling av tumörsjukdomar ska metotrexat endast fortsätta om den möjliga nyttan överväger risken för allvarlig myelosuppression.

Megaloblastanemi har rapporterats, särskilt vid långtidsbehandling av äldre patienter

Efter behandling med läkemedel som har en kumulativ myelotoxisk effekt liksom efter **strålbehandling av benmärgen**, måste en minskad benmärgsreserv beaktas eftersom detta kan leda till att benmärgen är känsligare för metotrexatbehandling och ytterligare hämma det hematopoetiska systemet.

Under långtidsbehandling med metotrexat ska benmärgsbiopsi tas vid behov.

Vid **akut lymfatisk leukemi** kan metotrexat orsaka smärtor i övre vänstra delen av buken (inflammation i mjältkapseln på grund av nedbrytning av leukemiceller).

Leverfunktion

Med tanke på dess möjliga **hepatotoxiska** effekt rekommenderas att patienten inte tar andra hepatotoxiska läkemedel eller läkemedel som anses vara hepatotoxiska, och även avstår från alkohol eller minimerar alkoholintaget under behandling med metotrexat.

Metotrexat kan orsaka akut **hepatit** och kronisk, även dödlig **hepatotoxicitet** (fibros och cirros), oftast först efter längre tids användning. Akut förhöjda leverenzymen observeras ofta. Dessa är vanligen övergående och asymtomatiska och inte föregångare till efterföljande leversjukdom.

Metotrexat har inducerat **reaktivering av hepatit B-infektion eller förvärrad hepatit C-infektion**, i vissa fall med dödlig utgång. Vissa fall av hepatit B-reaktivering inträffade efter utsättning av metotrexat. För bedömning av befintlig leversjukdom hos patienter som tidigare haft hepatit B- eller C-infektion ska kliniska tester och laboratorietester utföras. Grundat på dessa analyser kan metotrexat visa sig vara olämpligt för vissa patienter.

Om patienten har en **inaktiv kronisk infektion**, t.ex. herpes zoster eller tuberkulos, krävs också särskild försiktighet med tanke på eventuell aktivering.

Extra försiktighet ska i regel iaktas vad gäller **patienter med insulinberoende diabetes mellitus**, eftersom enstaka fall av levercirros utan intermittent ökning av transaminaser har inträffat under metotrexatbehandling.

Njurfunktion

Patienter med **nedsatt njurfunktion** ska endast behandlas med metotrexat med största försiktighet och i låga doser eftersom elimineringen av metotrexat är långsammare hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Behandling med metotrexat kan försämra njurfunktionen och leda till en ökning av vissa laboratorievärden (kreatinin, urea, serumurinsyra) som kan resultera i **akut njursvikt** med oliguri/anuri. Detta beror sannolikt på utfällning av metotrexat och dess metaboliter i njurtubuli.

Tillstånd som leder till **dehydrering**, som kräkningar, diarré och stomatit, kan öka toxiciteten av metotrexat på grund av en ökad koncentration av läkemedlet. I dessa fall ska stödjande behandling sättas in och behandlingen med metotrexat avbrytas till symptomen försvunnit.

Centrala och perifera nervsystemet

Hos patienter som tidigare strålats mot kraniet har leukoencefalopati rapporterats efter intravenös administrering av metotrexat. Kronisk leukoencefalopati förekom också hos patienter som fått

upprepade höga doser metotrexat med kalciumfolinat som rescue-behandling utan föregående kraniell strålning. Det finns belägg för att kraniell strålning i kombination med intratekalt metotrexat ökar incidensen av leukoencefalopati (se även avsnitt 4.8).

Det finns rapporter om leukoencefalopati hos patienter som behandlat med oralt metotrexat.

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.

Efter **intratekal administrering** av metotrexat måste patienterna övervakas avseende tecken på neurotoxicitet (CNS-skador, meningeal retning, tillfällig eller permanent parafys, encefalopati).

Allvarliga neurologiska biverkningar, från huvudvärk till parafys, koma och strokeliknande episoder, observerades främst hos ungdomar och vuxna som fick **metotrexat intratekalt i kombination med intravenöst cytarabin**.

Under behandling med högdosmetotrexat observerades ett övergående **akut neurologiskt syndrom** som bland annat kan visa sig som onormalt beteende, fokala sensomotoriska symtom (inklusive tillfällig blindhet) och normala reflexer. Den exakta orsaken är inte känd.

Lungfunktion

Särskild försiktighet krävs för patienter med **nedsatt lungfunktion**.

Lungkomplikationer, vätska i lunsfäcken, alveolit eller pneumoni med symtom som torrhosta, feber, allmän sjukdomskänsla, hosta, smärta i bröstfäcken, dyspné, hypoxemi och infiltrat på toraxröntgen eller icke-specifik pneumoni som uppträder under metotrexatbehandling kan vara tecken på en möjlig skada med eventuellt dödlig utgång. Lungbiopsier har visat olika fynd (t.ex. interstitiellt ödem, mononukleära infiltrat eller icke-kaseösa granulom). Om dessa komplikationer misstänks ska metotrexat omedelbart sättas ut och noggrann utredning inledas, bland annat för att utesluta infektioner och tumörer. Lungsjukdomar framkallade av metotrexat kan uppkomma akut när som helst under behandlingen, är inte alltid reversibla och har rapporterats vid så låga doser som 7,5 mg/vecka. 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.

Hud och subkutan vävnad

Allvarliga och ibland dödliga **hudreaktioner** som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) har rapporterats efter engångs- eller kontinuerlig administrering av metotrexat.

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.

Psoriasislesioner kan förvärras av UV-strålning vid samtidig behandling med metotrexat . Strålningsinducerad dermatit och solskador kan återkomma under behandling med metotrexat (så kallad "recall"-reaktion).

Immunsystemet

Under metotrexatbehandling kan **opportunistiska infektioner** uppkomma, inklusive *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, som kan vara dödliga. Om en patient har lungsymtom ska risken för *pneumocystis jirovecii*-pneumoni beaktas.

Beroende på den eventuella effekten på immunsystemet kan metotrexat leda till falska vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att konstatera immunreaktion). Vaccinationer som ges under metotrexatbehandling kan vara utan effekt.

På grund av den ökade infektionsrisken ska **vaccination med levande vaccin** inte utföras under metotrexatbehandling.

Neoplasier

Hos patienter med snabbväxande tumörer kan metotrexat, liksom andra cytostatika, inducera **tumörlyssyndrom**. Lämpliga stödjande åtgärder och läkemedelsbehandling kan förhindra eller minska dessa komplikationer.

Malignt lymfom har rapporterats som en mindre vanlig biverkning under behandling med lågdosmetotrexat. I vissa fall gick sjukdomen tillbaka när behandlingen med metotrexat hade avslutats. Om patienten får lymfom ska metotrexatbehandlingen därför först avbrytas och endast om lymfomet inte går tillbaka ska lämplig behandling sättas in. I en nyligen genomförd studie gick det inte att fastställa att behandling med metotrexat ökar förekomsten av lymfom.

Högdosregimer för behandling av cancersjukdomar utanför de godkända indikationerna används i forskningssyfte och någon terapeutisk nytta har inte påvisats.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Strålbehandling under behandling med metotrexat kan öka risken för mjukvävnads- eller skelettnekros.

Tillskott av folsyra

Folatbrist kan öka toxiciteten av metotrexat (se avsnitt 4.5).

Rekommenderad uppföljning och säkerhetsåtgärder

Följande analyser ska utföras **före behandlingen**: komplett blodstatus med differentialräkning, leverenzymen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], ALP), bilirubin, serumalbumin, test av renal retention (vid behov med kreatininclearance), serologi för hepatit (A, B, C), vid behov test för att utesluta tuberkulos, samt toraxröntgen. Lungfunktionstest kan vara till hjälp vid misstänkt lungsjukdom (t.ex. interstitiell pneumoni) eller om det finns relevanta referensvärden från den första undersökningen.

Regelbundna **kontroller av metotrexatkonzentrationen i serum** är nödvändiga såväl under som efter behandling med högdosmetotrexat, och är beroende av dos och använt behandlingsprotokoll (se även avsnitt 4.9). På detta sätt kan toxicitet och mortalitet orsakat av metotrexatbehandlingen reduceras betydligt.

Patienter med vätska i lungsäcken, ascites, ocklusion i magtarmkanalen, dehydrering, minskat pH i urinen, nedsatt njurfunktion, eller som tidigare behandlats med cisplatin, löper särskilt stor risk att utveckla förhöjda metotrexatnivåer eller långsamt sjunkande metotrexatnivåer. Dessa patienter måste stå under strikt övervakning.

Hos vissa patienter kan metotrexatutsöndringen vara fördröjd utan någon av ovan beskrivna orsaker. Det är viktigt att dessa patienter upptäcks inom 48 timmar efter behandlingen eftersom toxiciteten av metotrexat annars kan vara irreversibel.

Skyddande ("rescue") behandling med kalciumfolinat ska ges efter behandling med metotrexat som getts i doser från 100 mg/m² kroppsytan. Beroende på metotrexatdos och infusionens varaktighet krävs olika doser kalciumfolinat för att skydda normal utbytesvävnad från allvarliga toxiska effekter.

Adekvat behandling med kalciumfolinat måste sättas in inom 42 till 48 timmar efter metotrexatbehandlingen. Koncentrationen av metotrexat ska som ett minimum kontrolleras efter 24, 48 och 72 timmar och vid behov även därefter för att avgöra hur länge behandling med kalciumfolinat behövs.

Under behandling med metotrexat **måste blodkroppsräkning**, med trombocyter och leukocyter, **utföras kontinuerligt** (från dagligen till en gång i veckan).

Före insättning av kombinationsbehandling som inkluderar metotrexat i höga doser ska leukocyt- och trombocytvärdena ligga över de minimivärden som anges i relevant behandlingsprotokoll (leukocyter 1 000 till 1 500/μl, trombocyter 50 000 till 100 000/μl).

Dalvärden för cirkulerande leukocyter, neutrofiler och trombocyter nås oftast mellan 5 och 13 dagar efter intravenös administrering av metotrexat (med återhämnning efter 14 till 28 dagar). Leukocyter och neutrofiler kan ibland ha två dalvärden, det första efter 4-7 dagar och det andra efter 12-21 dagar, följt av återhämtning.

Test av lever- och njurfunktion samt **urinalanalys** ska göras regelbundet.

Övergående **förhöjda transaminaser** upp till 2-3 gånger ses hos 13-20 % av patienterna som behandlas med metotrexat. Detta föranleder oftast ingen ändring av behandlingsschemat. Kvarstående avvikande leverenzymmer och/eller minskat serumalbumin kan emellertid vara tecken på allvarlig levertoxicitet. Om de förhöjda leverenzymvärdena kvarstår ska dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas. Vid längre tids leverdysfunktion ska metotrexat alltid sättas ut. Enzymdiagnostik är inte en tillförlitlig indikation på eventuell utveckling av morfologiskt detekterbar levertoxicitet, dvs. även vid normala transaminsvärden kan leverfibros, som bara kan identifieras histologiskt, eller i mer sällsynta fall även levercirros, föreligga.

Kontroll av kreatinin, urea och elektrolyter rekommenderas dag 2 och 3, särskilt vid behandling med höga doser metotrexat, för att tidigt kunna diagnostisera en förestående rubbning av metotrexatutsöndringen.

Vid tecken på **nedsatt njurfunktion** (t.ex. kraftiga biverkningar av tidigare metotrexatbehandling eller urinvägsobstruktion) ska kreatininclearance analyseras. Behandling med metotrexat i hög dos ska endast ges om kreatininvärdet ligger inom normalintervallen.

Vid förhöjt kreatininvärde ska dosen minskas. Vid serumkreatininvärden som överstiger 2 mg/dl ska metotrexat inte sättas in. Vid tveksam njurfunktion (t.ex. hos äldre patienter) krävs noggranna kontroller. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som kan minska utsöndringen av metotrexat, orsaka njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som kan leda till hematopoetiska sjukdomar.

Urinutsöndring och pH-värde i urinen ska övervakas under infusionen med metotrexat. För att minska njurtoxiciteten och som profylax för att förhindra njursvikt ska **tillräcklig mängd vätska ges intravenöst** och **urinen ska alkaliseras** (pH ≥7).

Munhåla och farynx ska inspekteras dagligen avseende slemhinneförändringar.

Särskilt strikt övervakning krävs efter tidigare intensiv strålbehandling, vid nedsatt allmäntillstånd eller juvenil eller mycket ålder.

Tätare kontroller kan behövas vid insättning av behandlingen, när dosen ändras eller vid tillstånd som medför ökad risk för förhöjda metotrexatnivåer (t.ex. dehydrering, nedsatt njurfunktion, insättning av eller ökad dos av samtidiga läkemedel t.ex. icke-steroida antireumatiska läkemedel).

Fertilitet

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

Teratogenicitet – Reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Möjliga effekter på reproduktionen, missfall och kongenitala missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Vid icke-onkologiska indikationer måste graviditet uteslutas innan Methotrexate Ebewe används. 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.

Användning till barn och ungdomar

Särskild försiktighet krävs när metotrexat används till barn. Behandlingen ska följa de behandlingsprotokoll som tagits fram specifikt för barn.

Hos **pediatriska patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL)**, kan allvarlig neurotoxicitet utvecklas efter behandling med intravenöst metotrexat (1 g/m² kroppsytta), vilket vanligen ger symtom som generaliserade eller partiella epileptiska anfall.

Leukoencefalopati och/eller mikroangiopatisk förkalkning sågs hos symtomatiska patienter vid diagnostisk bildundersökning.

Användning till äldre patienter

Särskild försiktighet krävs också för äldre patienter. Patienterna ska undersökas ofta avseende tidiga tecken på toxicitet. Se även avsnitt 4.2 ”Äldre patienter”.

Detta läkemedel innehåller 0,43 mmol (eller 9,7 mg) natrium per ml.

Detta läkemedel innehåller 48,5 natrium per 5 ml injektionsflaska, motsvarande 2,4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 97 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 4,85 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 485 mg natrium per 50 ml injektionsflaska, motsvarande 24,25 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Methotrexate Ebewe 50 ml injektionsflaska bedöms ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

L-asparaginas har antagonistisk effekt på metotrexat vid administrering samtidigt med metotrexat.

Kolestyramin kan öka icke-renal eliminering av metotrexat genom att störa den enterohepatiska cirkulationen.

Samtidig administrering av **erythrocytkoncentrat** och metotrexat kräver särskild övervakning av patienten. Patienter som får blodtransfusioner efter metotrexatinfusion under 24 timmar kan drabbas av ökad toxicitet på grund av den höga serumkoncentrationen av metotrexat under längre tid.

Samtidig användning av **läkemedel som leder till folatbrist** (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Särskild försiktighet krävs därför även vid redan befintlig folsyrabrist.

Å andra sidan kan samtidig administrering av **läkemedel som innehåller folsyra** liksom **vitaminpreparat som innehåller folsyra eller folsyraderivat** minska effekten av metotrexat.

Kalciumfolinat i höga doser kan minska effekten av metotrexat som administreras intratekalt.

Hepatotoxiska effekter av metotrexat kan öka vid regelbunden alkoholkonsumtion eller vid administrering av andra hepatotoxiska läkemedel, t.ex. azatioprin, leflunomid, retinoider och sulfasalazin. Patienter som samtidigt använder hepatotoxiska läkemedel ska övervakas noga. Konsumtion av alkohol ska undvikas under metotrexatbehandling.

I enstaka fall har **kortikosteroider** lett till disseminerad herpes zoster hos patienter som har herpes zoster eller postherpetisk neuralgi och samtidigt använder metotrexat.

Metotrexat i kombination med **leflunomid** kan öka risken för pancytopeni.

Samtidig användning av **merkaptopurin** och metotrexat kan öka plasmakoncentrationen av merkaptopurin och kräva dosjustering vid samtidig användning.

Sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska inte administreras före eller under högdosbehandling med metotrexat. Samtidig administrering av NSAID och högdosmetotrexat ledde till förhöjda och kvarstående metotrexatnivåer i serum, som resulterade i dödsfall på grund av allvarlig hematologisk (benmärgssuppression och aplastisk anemi) och gastrointestinal toxicitet.

I en djurstudie ledde NSAID, inklusive salicylsyra, till minskad tubulär utsöndring av metotrexat och därmed till ökad toxicitet på grund av förhöjda metotrexatnivåer. NSAID och lågdosmetotrexat ska därför endast användas samtidigt med försiktighet.

Om patienten har riskfaktorer såsom tveksam njurfunktion rekommenderas inte samtidig behandling med NSAID och metotrexat.

Samtidig användning av metotrexat och DMARD (t.ex. guldsalter, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) har inte studerats och en förhöjd metotrexattoxicitet kan inte uteslutas.

Orala antibiotika som tetracykliner, kloramfenikol och ej absorberbara bredspektrumantibiotika kan minska tarmabsorptionen av metotrexat eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran och den bakteriella metabolismen av metotrexat.

Penicilliner och sulfonamider kan i enstaka fall minska renal clearance av metotrexat, vilket kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av metotrexat och samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Den tubulära utsöndringen i njurarna minskas av **ciprofloxacin**. Om metotrexat används samtidigt med detta läkemedel ska patienten övervakas noga.

Hos patienter med akut lymfatisk leukemi har minskade plasmanivåer av **fenytoin** observerats under induktionsbehandling som, förutom prednison, vinkristin och 6-merkaptopurin, även innehöll metotrexat i höga doser med kalciumfolinat som rescue-läkemedel.

Pyrimetamin eller **trimetoprim-sulfametoxazol (kotrimoxazol)** i kombination med metotrexat kan orsaka pancytopeni, sannolikt genom additiv hämning av dihydrofolsyrareduktas på grund av dessa substanser och metotrexat (angående interaktioner mellan sulfonamider och metotrexat, se ovan).

Administrering av **prokarbazin** under behandling med högdosmetotrexat ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Samtidig administrering av **protonpumpshämmare** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leda till fördröjd eller hämmad renal eliminering av metotrexat och därmed till en indirekt dosökning.

Samtidig användning av protonpumpshämmare och högdosmetotrexat ska därför undvikas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Samtidig användning av intratekalt metotrexat och **cytarabin** i.v. kan öka risken för allvarliga neurologiska biverkningar, från huvudvärk till paralys, koma och strokeliknande episoder.

Metotrexat kan minska clearance av **teofyllin**. Regelbundna kontroller av teofyllinnivån i plasma är därför nödvändiga vid användning samtidigt med metotrexat.

Följande läkemedel kan öka biotillgängligheten för metotrexat (indirekt dosökning) och öka dess toxicitet på grund av **bortträngning av metotrexat från plasmaproteiners bindningsställe**: amidopyrin-derivat, para-aminobensoesyra, barbiturater, doxorubicin, p-piller, fenylobutazon, fenytoin, probenecid, salicylater, sulfonamider, tetracykliner, lugnande medel, sylfonylurea, penicilliner, pristinamycin och kloramfenikol. Samtidig användning av metotrexat ska därför övervakas noga.

Följande läkemedel kan orsaka **minskad tubulär utsöndring** och därmed ökad toxicitet av metotrexat, särskilt vid låg dos: para-aminohippursyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, probenecid, salicylater, sulfonamider och andra svaga organiska syror. Samtidig användning av metotrexat ska därför övervakas noga.

Nefrotoxiciteten kan **öka** om högdosmetotrexat kombineras med ett potentiellt nefrotoxiskt kemoterapeutiskt medel (t.ex. cisplatin).

Under **(för-)behandling med läkemedel som kan orsaka biverkningar på benmärgen** (t.ex. amidopyrinderivat, kloramfenikol, fenytoin, pyrimetamin, sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, cytostatika), måste risken för allvarliga hematopoetiska störningar på grund av behandling med metotrexat beaktas.

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

Benmargssuppression och minskade folatnivåer har förekommit vid samtidig administrering av triamteren och metotrexat.

Levande vacciner ska inte ges under behandling med metotrexat (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av **levetiracetam** och metotrexat har minskat clearance av metotrexat och lett till ökad eller förlängd koncentration av metotrexat i blodet till potentiellt toxiska nivåer. Metotrexat- och levetiracetamkoncentrationen i blodet ska övervakas noga hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

Användning av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression och stomatit samt ökad allvarlig, oförutsebar neurotoxicitet vid intratekal administrering. Denna effekt kan visserligen reduceras genom administrering av kalciumfolinat, men samtidig användning av kväveoxid och metotrexat ska ändå undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 de 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, särskilt vid doser som är vanliga vid onkologiska indikationer.

När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

När metotrexat används vid onkologiska indikationer får det inte administreras under graviditeten och särskilt inte under graviditetens första trimester. Nyttan med behandlingen måste i varje enskilt fall vägas mot den möjliga risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

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

Eftersom metotrexat går över i bröstmjölk och kan leda till toxicitet hos barn som ammas är amning kontraindicerad under behandling (se avsnitt 4.3). Om behandling med metotrexat är nödvändig under amning ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

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. Metotrexat kan vara genotoxiskt vid högre doser, och kvinnor som planerar att bli gravida bör vid onkologiska indikationer vända sig till ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt före behandlingen, medan män bör söka råd om möjligheten till spermakonsivering före behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom centralnervösa reaktioner kan förekomma under behandling med metotrexat, t.ex. trötthet och yrsel, kan förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner vara nedsatt i enskilda fall. Detta gäller i än högre grad i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas incidens och svårighetsgrad är i regel beroende av metotrexatdos och behandlingsduration. Eftersom allvarliga biverkningar kan förekomma även vid låga doser och när som helst under behandlingen är regelbundna läkarkontroller med täta intervall nödvändiga. De flesta biverkningarna är reversibla om de diagnostiseras tidigt. I mycket sällsynta fall kan dock vissa av de allvarliga biverkningarna som redovisas nedan resultera i plötsliga dödsfall.

Om biverkningar uppkommer ska dosen reduceras eller behandlingen avbrytas, beroende på svårighetsgrad och intensitet, och lämpliga åtgärder ska vidtas (se avsnitt 4.9). Om behandlingen med metotrexat återupptas ska det göras med försiktighet och efter noggrann bedömning av behovet av behandling, och med ökad uppmärksamhet på eventuell återkommande toxicitet.

Myelosuppression och mukosit är de vanligaste dosbegränsande toxiciteterna. Svårighetsgraden beror på dosen, administreringssättet och behandlingens varaktighet. Mukosit visar sig cirka 3-7 dagar efter användning av metotrexat, medan leukopeni och trombocytopeni visar sig efter 5-13 dagar. Myelosuppression och mukosit går oftast tillbaka inom 14 dagar hos patienter med opåverkade elimineringsmekanismer.

De biverkningar som oftast rapporteras är trombocytopeni, leukopeni, huvudvärk, vertigo, hosta, aptitförlust, diarré, buksmärta, illamående, kräkningar, ulcerös stomatit (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat), förhöjda leverenzymmer och förhöjt bilirubin, alopeci, sänkt kreatininclearance, trötthet och sjukdomskänsla.

Ulcerös stomatit är oftast det första tecknet på toxicitet.

Frekvenserna i den här tabellen är definierade enligt följande konvention:

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).

Ytterligare information finns i tabellen.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Herpes zoster	Opportunistiska infektioner som kan vara dödliga	Sepsis (även dödlig)	Herpes simplex-hepatit, kryptokockos, histoplasmos, cytomegalovirusinfektion (inkl. pneumoni), disseminerad herpes simplex, nokardios, <i>pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni*	Pneumoni, reaktivering av hepatit B-infektion, förvärrad hepatit C-infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)			Malignt lymfom*		Tumörlyssyndrom*	
Blodet och lymfsystemet *	Trombocytopeni, leukopeni	Anemi, pancytopeni, myelosuppression, agranulocytos		Megaloblastanemi	Aplastisk anemi, eosinofili, neutropeni, lymfadenopati (delvis reversibel), lymfoproliferativa sjukdomar (se "beskrivning" nedan) (delvis reversibla)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion till anafylaktisk chock, immunsuppression		Hypogammaglobulinemi	
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar			Depression	Humörsväningar, övergående perceptionsstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, vertigo	Dåsighet, parestesi	Hemipares, förvirring, kramper (vid parenteral användning)	Pares, talrubbingar inkl. dysartri och afasi, myelopati (efter lumbal applicering)	Myasteni och smärtor i extremiteterna, dysgeusi (metallsmak), akut aseptisk meningit, meningism (paralys, kräkningar), kranialnervssyndrom	Neurotoxici- et, araknoidit, paraplegi, stupor, ataxi, demens, ökat CSV- tryck. Intravenös användning av metotrexat kan dessutom leda till akut encefalit och akut encefalopati med dödsfall.
Ögon		Konjunktivit		Synned-sättning (delvis svår), allvarlig retinalvenstro-mbos	Periorbitalt ödem, blefarit, epifora och fotofobi, övergående blindhet, synförlust	
Hjärtat					Perikardit, perikardiell tamponad, perikardiell utgjutning	
Blodkär-l			Vaskulit, allergisk vaskulit	Hypotension, trombo-emboliska händelser (inklusive arteriell trombos och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos)		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Lungkomplikationer på grund av interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall (oavsett dos och metotrexat-behandlingens varaktighet)	Lungfibros, pleurautgjutning	Faryngit, andningsstillstånd, lungemboli	Kronisk interstitiell lungsjukdom, astmaliknande reaktioner med hosta, dyspné och patologiska lungfunktionstester	Bröstsmärta, hypoxi
Magtarmkanalen*	Nedsatt aptit, diarré (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat), buksmärta, illamående, kräkningar, ulcerös stomatit (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat)		Gastrointestinalt ulcus och blödningar, pankreatit	Enterit, gingivit, melena	Hematemes	Icke-infektiös peritonit, tarmperforation, glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymerna (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalisk fosfatase och bilirubin)		Hepatotoxicitet, hepatisk steatos, kronisk leverfibros och cirros, minskat serumalbumin	Akut hepatit	Akut levernekros, akut levernedbrytning, leversvikt	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	Exantem, erytem, klåda, sår i huden	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys (Lyells	Akne, petekier, blåmärken, erythema multiforme, erytematöst utslag, ökad	Furunkulos, telangiektasier, akut paronyki	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			syndrom), liksom svårt toxiskt fenomen; herpetiforma hudutslag, urtikaria, ökad pigmentering av huden, knutor, försämrad sår läkning, ljuskänslighet sreaktioner	pigmentering i naglarna, onykolys.		(DRESS), dermatit, hudexfoliation/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi, myalgi, osteoporos	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar	Minskat kreatininclearance		Nefropati, njursvikt, cystit med ulceration (eventuellt med hematuri), miktionsstörningar, dysuri, oliguri, anuri	Hyperurikemi, förhöjt urea och kreatinin i serum, azotemi	Hematuri, proteinuri	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Fostermissbildningar	Missfall	Fosterdöd	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginalsår och -inflammation	Tillfällig oligospermi, tillfälliga menstruationsrubbingar	Nedsatt oogenes/spermatogenes*, infertilitet*, störd menstruationscykel, nedsatt libido, impotens, vaginalflytning, gynekomasti	Urogenital dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Trötthet, sjukdomskänslighet		Pyrexia			Frossa

*Information om allvarliga biverkningar finns i avsnitt 4.4

Biverkningar vid intratekal användning av metotrexat

CNS-toxicitet kan uppträda efter intratekal användning av metotrexat och manifesteras på olika sätt:

- akut kemisk araknoidit (inflammation i araknoidhinnan) som visar sig som huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber
- subakut myelopati karakteriserad av t.ex. parapares/paraplegi (med engagemang av en eller flera ryggradsnerver)
- kronisk leukoencefalopati som visar sig som förvirring, irritabilitet, somnolens, ataxi, demens, krampanfall och koma. Denna CNS-påverkan kan förvärras och leda till dödsfall.

Det finns belägg för att strålning mot kraniet och samtidig behandling med intratekalt metotrexat ökar frekvensen av leukoencefalopati. Efter intratekal administrering av metotrexat ska möjliga tecken på neurotoxicitet (meningeal retning, tillfällig eller permanent paralys, encefalopati) kontrolleras noga.

Intratekal och intravenös administrering av metotrexat kan också leda till akut encefalit och akut encefalopati med dödsfall som följd.

Det finns rapporter om patienter med periventrikulära CNS-lymfom som utvecklat cerebralt bråck efter intratekal behandling med metotrexat.

Biverkningar vid intramuskulär användning av metotrexat

Efter **intramuskulär användning** av metotrexat kan **lokala biverkningar** (brännande känsla) eller skador (steril abscess, nedbrytning av fettvävnad) förekomma på injektionsstället.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning har visat att överdosering av metotrexat oftast inträffar vid oral användning, men kan även inträffa efter intravenös, intramuskulär och intratekal användning. I rapporterna om peroral överdosering hade patienten av misstag tagit sin veckodos dagligen (som total dos eller uppdelat på flera doser).

Symtomen efter oral respektive intravenös överdosering påverkar i huvudsak de hematopoetiska och gastrointestinala systemen och är t.ex. leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, myelosuppression, mukositis, stomatit, sår i munhålan, illamående, kräkningar samt gastrointestinal ulceration och blödning. I vissa fall fanns det inga tecken på intoxikation.

Det finns även rapporter om dödsfall på grund av överdosering. I dessa fall rapporterades även sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Behandling vid överdosering

För prevention och behandling av biverkningar används kalciumfolinat som specifik antidot.

- a) Prevention

Vid metotrexatdoser från 100 mg/m² kroppsytta måste kalciumfolinat administreras efter behandlingen. För dosering och duration av kalciumfolinat som antidot, se specifik expertlitteratur.

b) Behandling

Behandling av symtom på intoxikation vid behandling med lågdosmetotrexat (engångsdos på <100 mg/m² kroppsytta) som kan tillskrivas brist på tetrahydrofolsyra: 6-12 mg kalciumfolinat ges omedelbart i.v. eller i.m., följt av samma dos flera gånger (minst 4 gånger) med 3-6 timmars intervall.

För intensifierad rescuebehandling med kalciumfolinat vid fördröjd utsöndring av metotrexat under behandling med metotrexat i medelhöga och höga doser, se specifik expertlitteratur.

Effekten av kalciumfolinat avtar ju längre tid som går mellan administrering av metotrexat och kalciumfolinat. För att bestämma optimal dos och duration för kalciumfolinat måste metotrexatnivåerna i serum följas noga.

Vid kraftig överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen vara nödvändig för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli.

Om intoxikation orsakas av en betydligt fördröjd eliminering (metotrexatnivåer i serum) t.ex. till följd av akut njursvikt, kan hemodialys och/eller hemoperfusion övervägas. Effektiv clearance av metotrexat har uppnåtts genom akut insatt hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet. Varken vanlig hemodialys eller peritonealdialys har lett till förbättrad eliminering av metotrexat.

Oavsiktlig intratekal överdosering kan kräva intensiva systemiska motåtgärder:

Hög **systemisk**– **inte intratekal!** – administrering av kalciumfolinat, alkalisk diures, snabb dränering av cerebrospinalvätska och ventrikulolumbal perfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Cytostatiska/cytotoxiska medel, folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA01

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör den grupp cytotoxiska läkemedel som kallas antimetaboliter. Den verkar genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar således DNA-syntesen. Läkemedlet har även immunsuppressiva och antiinflammatoriska effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid administrering av lägre doser (7,5 mg/m² till 80 mg/m² kroppsytta) har metotrexat en genomsnittlig biotillgänglighet på cirka 70 %, men avsevärda avvikelser hos samma patient och mellan patienter är möjliga (25–100 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1–2 timmar. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering visade liknade biotillgänglighet. Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. Vid distribution till kroppens vävnader kan höga koncentrationer i form av polyglutamater ses i framför allt lever, njurar och mjälte och dessa kan dröja kvar i veckor eller månader. Vid administrering i små doser passerar metotrexat till likvor i minimala mängder, vid höga doser (300 mg/kg kroppsvikt) har koncentrationer mellan 4 och 7 µg/ml uppmätts i likvor. Den genomsnittliga halveringstiden är 6–7 timmar med avsevärd variation (3–17 timmar). Halveringstiden kan vara förlängd till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleuraeffusion, ascites). Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras intrahepatiskt. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Utsöndring sker, i huvudsak i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv utsöndring i proximala tubuli. Cirka 5–20 % av metotrexat och 1–5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Uttalat enterohepatiskt blodflöde äger rum.

Vid njursvikt är elimineringen signifikant fördröjd. Det är inte känt om nedsatt eliminering förekommer vid leverinsufficiens.

Metotrexat passerar placentabarriären hos råttor och apor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hundar visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression och hepatotoxicitet.

Mutagen och karcinogen potential

Långvariga studier på råttor, möss och hamstrar visar inga tecken på tumorigen potential för metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt misstänks hos människor.

Reproduktionstoxikologi

Teratogena effekter har identifierats hos fyra arter (råttor, möss, kaniner, katter). Hos rhesusapor inträffade inga missbildningar jämförbara med människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Starkt oxiderande medel och syror. Utfällning eller bildande av en grumlig lösning har setts i kombination med klorpromazinhydroklorid, droperidol, idarubicin, metoklopramidhydroklorid, heparinlösning, prednisolonnatriumfosfat och prometazinhydroklorid.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande: 24 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 24 timmar. Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är andra förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa formgjutna injektionsflaskor i glas av typ 1 enligt Ph.Eur.

Methotrexate Ebewe finns i enskild förpackning med 1 injektionsflaska (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Methotrexate Ebewe finns i flerförpackningar med 5 injektionsflaskor (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Injektionsflaskorna är förslutna med en fluoropolymerbelagd klorbutylpropp.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel med metotrexat innehåller inte antimikrobiella konserveringsmedel. Oanvända lösningar måste således kasseras.

Parenterala läkemedel med metotrexat kan beredas med följande infusionslösningar: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukos, 10 % glukos och Ringer-laktat.

Andra läkemedel ska inte blandas i samma infusionsbehållare som metotrexat.

Hantering av cytostatika:

Cytostatika ska bara hanteras av speciellt utbildad personal och bara i lokaler anpassade för detta. Arbetsytor ska täckas med plastklätt absorberande papper som kan kasseras efter användning.

Skyddshandskar och skyddsglasögon ska användas för att undvika eventuell kontakt med hud eller ögon.

Metotrexat leder inte till blåsbildning och bör således inte skada huden. Om preparatet kommer i kontakt med huden, ska dock huden omedelbart sköljas med vatten. Övergående sveda kan behandlas med en mild kräm. Om det finns risk för att större mängder metotrexat har absorberats (oavsett absorptionsmetod), ska behandling med leukovorin sättas in.

Gravida anställda ska inte hantera cytostatika.

Avfallsmaterial ska kasseras i enlighet med sjukhusets standardregler för cytotoxiska preparat och med beaktande av aktuella lagar om kassering av riskavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42853

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-01-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-04-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-18