

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methotrexate Teva 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller metotrexat 100 mg.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje ml innehåller 10 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

pH = 7,5-8,8

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parenteral behandling vid akut leukemi, maligna lymfom, osteogena sarkom, avancerad urinblåsecancer, bröstcancer och maligna trofoblastiska tumörer, småcellig lungcancer och skivepiteltumörer i huvud- och halsregionen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Methotrexate Teva bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Peroral administrering av metotrexat upp till 30 mg/m² är möjlig medan högre doser bör tillföras parenteralt. Metotrexat ges då intravenöst och intraarteriellt.

Dosen beräknas efter kroppsytan eller kroppsvikt. Methotrexate Teva kan användas enligt dosregimerna: Konventionell lågdosbehandling utan antidotbehandling och högdosbehandling med antidotbehandling.

OBS! Methotrexate Teva 100 mg/ml är en hyperton lösning och får inte administreras intratekalt.

Konventionell lågdosbehandling: Till vuxna 30–50 mg/m² kroppsytan intravenöst per vecka, fördelat på en eller flera doser.

Högdosbehandling: Vid flera maligna sjukdomstillstånd bl a maligna lymfom, osteogena sarkom och högriskpatienter med akut lymfatisk leukemi blir effekten bättre vid högdosbehandling med 1 000 mg metotrexat eller mer per m² kroppsytan administrerat under 24 timmar. Effekten upphävs därefter 24–36 timmar efter metotrexat-infusionens början genom tillförsel av antidot.

I konsolideringsfasen vid akut lymfatisk leukemi ges metotrexat intravenöst administrerat under 24 timmar följt av antidotbehandling.

Vid högmaligna lymfom ges metotrexat i intermediärdos motsvarande

250–500 mg/m² kroppsytan intravenöst under 1–2 timmar följt av antidot 24 timmar efter metotrexat-infusionens början.

Vid högre doseringar är det viktigt med riklig vätsketillförsel och alkalisering av urinen för att förhindra utfällning av metotrexat i njurtubuli. En förutsättning för behandling i högre doser är att koncentrationen av metotrexat i serum kan mätas adekvat.

Antidotbehandling: Folinsyra användes för att upphäva effekten av metotrexat. Folinsyra skall tillföras till dess att metotrexatkoncentrationen i serum är under toxisk nivå. Dosering av folinsyra är beroende av given mängd metotrexat och bör ges till dess att metotrexatkoncentrationen sjunkit under $5 \times 10^{-8} \text{M}$. Vanlig dos av folinsyra är 15 mg intravenöst var sjätte timme.

Peroral behandling med doser upp till 20 mg/m²/vecka används tillsammans med intravenös tillförsel som underhållsbehandling vid akut lymfatisk leukemi hos barn.

Koncentrat till infusionsvätska 100 mg/ml sättes till intravenös infusion.

Särskilda patientgrupper

Patienter med njurfunktionsnedsättning

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen anpassas efter kreatininclearance och metotrexatkoncentrationer i serum enligt följande:

- 100 % av dosen kan ges om kreatininclearance (ml/min) uppgår till >50.
- 50 % av dosen kan ges om kreatininclearance (ml/min) uppgår till 20–50.
- Metotrexat ska inte ges om kreatininclearance (ml/min) uppgår till <20.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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). I händelse av en konstant ökning av leverrelaterade enzymer ska en sänkt dos eller behandlingsavbrott övervägas.

Pediatrisk population

Metotrexat ska användas med försiktighet till pediatriska patienter. Behandling ska alltid följa aktuella publicerade behandlingsprotokoll för barn.

Äldre

Metotrexat ska ges med stor försiktighet till äldre p.g.a. nedsatt lever- och njurfunktion såväl som låga folsyrareserver, som inträffar med ökande ålder. Dosreduktion bör övervägas och dessa patienter bör övervakas noga för tidiga tecken på toxiska effekter.

Behandlingskontroll

Eftersom metotrexat elimineras huvudsakligen via njurarna skall njurfunktionskontroller utföras såväl före behandlingens insättande som regelbundet under behandlingen. För att förebygga renala fällningar rekommenderas alkalinisering av urinen samt adekvat vätsketillförsel (minst 3 l/dygn).

Leverfunktionskontroller bör utföras regelbundet.

Vid tecken på leukopeni rekommenderas utsättande av Methotrexate Teva.

Benmärgsbiopsi utföres 1–2 gånger i månaden.

Symtom från lungorna (särskilt torr, ickeproduktiv hosta) kan medföra att behandlingen måste avbrytas och en noggrann undersökning av lungorna bör utföras.

Stomatit kan förebyggas och lindras genom munsköljning med folinsyra.

Neurologiska biverkningar är vanligen reversibla efter dosminskning eller seponering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2).
- Alkoholmissbruk.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 20 ml/min se avsnitt 4.2).

- Bloddyskrasi, såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni, eller signifikant anemi.
- Svåra akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och HIV.
- Sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av risken för allvarliga toxiska reaktioner (som kan vara dödliga) vid behandling av maligna sjukdomar, ska metotrexat endast användas vid livshotande neoplastiska sjukdomar. Dödsfall har rapporterats vid behandling av maligniteter med metotrexat. Läkaren bör informera patienten om riskerna med behandlingen och patienten ska konstant stå under läkarkontroll.

Patienter som påbörjar metotrexat-behandling ska noggrant följas så att toxiska effekter kan upptäckas omedelbart. Analyser före behandling ska inkludera fullständig blodbild med differentialräkning och trombocyter, hepatit B och C-tester, lever-och njurfunktionstester samt lungröntgen. Metotrexat kan medföra toxiska reaktioner även vid låga doser och det är därför viktigt med täta kontroller av behandlade patienter. De flesta biverkningar är reversibla vid tidig upptäckt.

Fertilitet

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

Tumör-lys-syndrom

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan metotrexat inducera tumör-lys-syndrom hos patienter med snabbt växande tumörer. Lämplig understödjande behandling och farmakologiska åtgärder kan förhindra eller lindra sådana komplikationer.

Metotrexat och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Oväntad allvarlig (ibland dödlig) benmärgsdepression, aplastisk anemi och gastrointestinal toxicitet har rapporterats i samband med samtidig behandling med metotrexat (vanligen i högdos) och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt 4.5, "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner").

Metotrexat och strålbehandling

Samtidig metotrexat- och strålbehandling kan öka risken för mjukvävnadsnekros och osteonekros.

Intratekal och intravenös administrering

Intratekal och intravenös administration av metotrexat kan resultera i akut encefalit och akut encefalopati med möjlig dödlig utgång.

Metotrexat och pleurautgjutning/ascites

Metotrexat elimineras långsamt från vätskeansamling (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till förlängd terminal halveringstid och oväntad toxicitet. Hos patienter med signifikant ansamling av

vätska, rekommenderas dränering av vätskan innan behandling sätts in och att plasmanivåerna av metotrexat följs.

Gastrointestinal toxicitet

Om symtom på gastrointestinal toxicitet som stomatit, diarré, hematemes eller svart avföring uppkommer ska metotrexatbehandlingen utsättas på grund av risken för hemorragisk enterit och dödsfall orsakat av intestinal perforation eller dehydrering (se avsnitt 4.8, "Biverkningar"). Metotrexat ska användas med stor försiktighet hos patienter med peptiskt magsår eller ulcerös kolit.

Hematologisk toxicitet

Metotrexat kan hämma blodbildningen och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni. Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med underliggande påverkan på blodbildningen (t.ex. vid användning av andra hematotoxiska läkemedel). Vid behandling av neoplastiska tillstånd ska metotrexatbehandlingen enbart fortgå om de potentiella fördelarna överväger risken för myelosuppression. Nadir för cirkulerande leukocyter, neutrofiler och blodplättar infaller vanligen mellan 5 och 13 dagar efter en intravenös bolusdos (med återhämtning efter 14 till 28 dagar). Leukocyter och neutrofiler kan ibland uppvisa två nedgångar: den första inom 4 till 7 dagar och därefter en andra nadir efter 12 till 21 dagar, följt av återhämtning. Kliniska följdtilstånd som feber, infektioner och blödningar från olika ställen är att förvänta.

Infektion eller immunologiska tillstånd

Metotrexat ska användas med stor försiktighet i samband med aktiv infektion och är vanligtvis kontraindicerad hos patienter med uppenbar nedsättning av immunförsvaret eller där immundefekt påvisas laboriemässigt. Pneumoni (som i vissa fall kan leda till andningssvikt) kan uppkomma. Potentiellt dödliga opportunistiska infektioner, såsom *Pneumocystis carinii* pneumoni, kan uppkomma i samband med metotrexatbehandling. När en patient uppvisar pulmonella symtom, bör risken för *Pneumocystis carinii* pneumoni beaktas (se avsnitt 4.8).

Immunisering

Metotrexat kan påverka resultaten vid immunologiska tester. Immunisering efter vaccinering kan vara mindre effektiv i samband med metotrexatbehandling. Särskild försiktighet ska iaktas vid latent, kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av eventuell aktivering. Samtidig vaccination med levande vacciner bör normalt inte ges.

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 UVstrålning ska undvikas, såvida det inte är medicinskt indicerat. Patienterna ska använda lämpligt solskydd för att skydda sig mot starkt solljus.

Hudtoxicitet

Allvarliga, i vissa fall dödliga hudreaktioner, såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme har rapporterats dagar efter behandling med metotrexat, i enstaka eller upprepade doser.

Insulinberoende diabetes

Patienter med insulinberoende diabetes ska övervakas noggrant på grund av risken för utveckling av levercirrhos och förhöjda transaminasnivåer.

Levertoxicitet

På grund av den potentiellt toxiska effekten på levern ska inte ytterligare hepatotoxiska läkemedel ges under behandling med metotrexat, om det inte är absolut nödvändigt, och alkoholintag bör undvikas eller reduceras kraftigt. Leverenzymerna ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid). Metotrexat har orsakat reaktivering av hepatit B-infektioner och försämring av hepatit C-infektioner, i vissa fall med dödlig utgång. Vissa fall av reaktivering av hepatit B har skett efter utsättande av metotrexat. Kliniska och laboriemässiga

utredningar bör göras för att undersöka förekommande leversjukdom hos patienter med tidigare hepatit B- eller hepatit C-infektioner. Utifrån dessa utredningar, kan behandling med metotrexat vara olämplig för vissa patienter.

Lymfom

Lymfoproliferativa sjukdomar kan uppkomma hos patienter som genomgår lågdosbehandling med metotrexat, varvid behandlingen med metotrexat ska utsättas. Om tillståndet inte går tillbaka spontant ska cytotoxisk behandling övervägas.

Njurfunktionen

Patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med metotrexat ska kontrolleras med hjälp av njurfunktionstester och urinanalys, eftersom ökade metotrexatkoncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, som kan leda till allvarliga biverkningar.

Vid eventuellt nedsatt njurfunktion (t.ex. hos äldre) krävs noggrann kontroll av njurfunktionen. Detta gäller speciellt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar metotrexatutsöndringen, leder till njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som eventuellt kan leda till hematopoetiska sjukdomar. Dehydrering kan också förstärka toxiciteten hos metotrexat. Alkalisering av urinen och ökning av diuresen rekommenderas.

Andningssystemet

Akut eller kronisk interstitiell pneumoni, ofta associerad med blodeosinofili, kan uppkomma och dödsfall har rapporterats. Till symtomen hör vanligen dyspné, hosta (särskilt torr, ickeproduktiv hosta), bröstsmärta och feber. Vid varje uppföljningsbesök ska patienten undersökas med avseende på dessa symtom. Patienter ska informeras om risken för pneumoni och uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de utvecklar ihållande hosta eller dyspné.

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

Patienter med lungsymtom ska avsluta behandlingen med metotrexat och en noggrann undersökning (inklusive lungröntgen) ska göras för att utesluta infektion. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider initieras och behandlingen med metotrexat ska inte återupptas.

Lungsymtom kräver snabb diagnos och utsättning av metotrexatbehandling. Pneumonit kan förekomma vid alla doser.

Folsyrabrist

Tillstånd med folsyrabrist kan öka risken för metotrexattoxicitet.

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.

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller 101 mg natrium per 10 ml injektionsflaska och 506 mg natrium per 50 ml injektionsflaska, motsvarande 5 % respektive 25 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciprofloxacin

Vid samtidig användning av ciprofloxacin föreligger en risk för minskad utsöndring av metotrexat, vilket kan öka risken för toxicitet.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

NSAID-preparat ska inte ges innan eller tillsammans med de höga doser med metotrexat som används vid behandling av bland annat osteosarkom. Samtidig administrering av NSAID och metotrexat i hög dos har rapporterats förhöja och förlänga serumnivåerna av metotrexat, vilket resulterade i dödsfall orsakade av allvarlig hematologisk och gastrointestinal toxicitet. NSAID-preparat och salicylater har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i djurmodeller och kan öka dess toxicitet genom att öka metotrexatnivåerna. Samtidig behandling med NSAID och låga doser metotrexat ska därför ske med försiktighet.

Leflunomid

Metotrexat i kombination med leflunomid kan öka risken för pancytopeni.

Probenecid

Metotrexat i kombination med probenecid försämrar den renala tubulära transporten och ska därför undvikas.

Penicilliner

Penicilliner kan minska renalt clearance av metotrexat. Hematologisk och gastrointestinal toxicitet har observerats i kombination med hög- och lågdos metotrexat. Samtidig behandling med metotrexat skall därför ske med försiktighet och bör följas upp noggrant.

Perorala antibiotika

Perorala antibiotika, såsom tetracyklin, kloramfenikol och icke absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska den intestinala absorptionen av metotrexat eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran och därmed den bakteriella metabolismen av metotrexat. Trimetoprim/sulfametoxazol har i enstaka fall rapporterats förstärka benmärgsdepression hos patienter som behandlas med metotrexat, troligtvis genom en minskad tubulär sekretion och/eller en additiv antifolateffekt.

Kemoterapeutiska produkter

En ökad njurtoxicitet kan förekomma när höga doser metotrexat ges i kombination med potentiellt nefrotoxiska kemoterapeutika (t.ex. cisplatin).

Strålbehandling

Samtidig behandling med metotrexat och strålning kan öka risken för mjukvävnadsnekros och osteonekros.

Cytarabin

Samtidig medicinering med cytarabin och metotrexat kan öka risken för allvarliga neurologiska biverkningar från huvudvärk till förlamning, koma och stroke-liknande episoder.

Levertoxiska produkter

Risken för ökad levertoxicitet när metotrexat ges tillsammans med andra levertoxiska produkter har inte studerats. Levertoxicitet har dock rapporterats i sådana fall. Patienter som behandlas samtidigt med läkemedel med känd hepatotoxisk potential (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin, retinoider) skall övervakas noggrant för tecken på eventuell ökad levertoxicitet.

Teofyllin

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Teofyllinnivåerna ska därför följas vid samtidig behandling med metotrexat.

Merkaptopurin

Metotrexat ökar plasmahalterna av merkaptopurin. Kombination av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosanpassning.

Läkemedel med hög plasmaproteinbindning

Metotrexat binds till serumalbumin. Andra starkt plasmaproteinbundna läkemedel såsom salicylater, fenytoin och sulfonamider kan öka toxiciteten av metotrexat p g a bortträngning.

Furosemid

Samtidig administrering av furosemid och metotrexat kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.

Vitaminer

Vitaminpreparat innehållande folsyra eller dess derivat kan medföra sämre respons på systemiskt tillfört metotrexat, emellertid kan tillstånd med folsyrebrist ge ökad risk för metotrexattoxicitet.

Protonpumpshämmare

Litteraturdata pekar på att samtidig administrering av protonpumpshämmare och metotrexat, särskilt vid höga doser, kan orsaka förhöjda och förlängda plasmanivåer av metotrexat och/eller dess metabolit och eventuellt leda till metotrexattoxicitet.

Lustgas

Användningen av lustgas 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 lustgas och metotrexat ska ändå undvikas.

Metamizol

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer. 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.

Amning

Metotrexat passerar över i modersmjölken i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Amning skall därför avbrytas under behandling med metotrexat.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsreubbningsar 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

Vanliga biverkningar av Methotrexate Teva såsom yrsel och kräkningar kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Konventionell behandling och högdosbehandling

Biverkningsfrekvensen och svårighetsgraden är beroende av den tillförda dosen, expositionstiden och administreringsättet.

Behandling med folinsyra vid högdosterapi kan motverka eller lindra flertalet biverkningar.

Organsystem-klass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Pneumonia, herpes zoster	Cystit, vaginit, ökad infektions-känslighet, opportunistiska infektioner orsakade av bl a cytomegalovirus, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> och <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Sepsis, faryngit	Nokardios (infektion med <i>Nocardia</i> -bakterier), Histo-plasmos, Krypto-kockos, herpes simplex-hepatit, disseminerad herpes simplex och furunkulos.	
Hjärtat					Perikardit, perikardiell utgjutning	
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni, trombocytopeni	Benmärgs-depression, anemi, pancytopeni		Megaloblastisk anemi	Aplastisk anemi, neutropeni och lymfadenopati, lymfoproliferativa störningar	
Immunsystemet			Allergiska och anafylaktiska reaktioner, immun-suppression		Hypogamma globulinemi	
Metabolism och nutrition			Påskyndande av diabetes			
Psykiska störningar				Ändrat stämningsläge	Minskad libido	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Hemipares, konvulsioner. Yrsel, leuko-encefalopati (efter höga intravenösa doser, intratekal administration eller låga doser av metotrexat efter kranial-spinal strålterapi)	Kognitiv dysfunktion (temporär), pares, talsvårigheter utan närmare specifikation inklusive dysartri och afasi. Encefalopati vid högdosbehandling, epileptiska anfall	Sensorisk störning	
Ögon			Konjunktivit	Ögonirritation, synrubbningar, dimsyn	Övergående blindhet, synförlust	
Neoplasier, benigna och maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Lymfom		Tumörlys-syndrom	

Organsystem-klass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Blodkärl			Vaskulit i händer och fötter	Tromboembolier (inklusive arteriell trombos, cerebral trombos, tromboflebit, djupa ventromboser och lungemboli)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell pneumonit med ickeproduktiv hosta, andnings-svårigheter och feber (kan vara dödlig)	Lungfibros		Kronisk interstitiell lungsjukdom	
Magtarmkanalen	Buksmärta, stomatit, illamående och kräkningar Anorexi	Diarré	Gastro-intestinala blödningar och ulcerationer, Enterit,	Gingivit, melaena	Hematemes	
Lever och gallvägar		Hepatit vid högdos-behandling under lång tid. Övergående transaminas-ökningar efter enstaka injektioner	Fettlever fibros och cirrhos	Levertoxicitet, akut hepatit	Leveratrofi, levernekros	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag vid högdos-behandling i form av erytem, pruritus, urtikaria	Hudutslag vid konventionella doser i form av erytem, pruritus, urtikaria. Alopeci, särskilt vid högdos- och långtidsbehandling under lång tid. Ljuskänslighetsreaktioner Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)	Aggravering av nodulus, ekkymos, akne, erythema multiforme, sår i huden, uppblossande av psoriasis.	Telangi-ektasier.	Hudexfoliation/exfoliativ dermatit.
Muskuloskeletala systemet, bindväv och ben			Artralgi, myalgi osteoporos			Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)

Organsystem-klass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion, särskilt efter högdos-behandling	Nedsatt njurfunktion efter konventionella doser. Dysuri, nefropati	Azotemi, hematuri		
Reproduktion-sorgan och bröstkörtel			Fertilitets-störningar i form av defekt oogenes och spermatogenes oligospermi, menstruations-rubbningar och infertilitet. Inflammation och sårbildning i vagina.		Impotens	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Abort		
Medfödda och/eller genetiska störningar			Fetala missbildningar			
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer				Stressfraktur		
Undersökningar	Höga leverenzym-värden		Minskade serumalbumin nivåer			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Mukosit	Sjukdoms-känsla, trötthet	Feber		Plötslig död	

Psoriasislesioner kan förvärras vid samtidig exponering för metotrexat och ultraviolett strålning. Strålningsinducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador kan uppkomma igen under metotrexatbehandling (så kallad minnesreaktion).

Beskrivning av utvalda biverkningar vid intratekal behandling

Den **akuta formen** är en kemisk araknoidit som yttrar sig som huvudvärk, smärta i rygg eller axlar, nackstelhet och feber.

Den **subakuta formen** kan omfatta förflamning, oftast övergående, parapares/paraplegi associerat med engagemang av en eller flera spinalnervsrötter, nervpareser och cerebellär dysfunktion.

Den **kroniska formen** är en leukoencefalopati manifesterad som irritabilitet, förvirring, ataxi, spasticitet, enstaka kramper, demens, somnolens, koma och i sällsynta fall död. Denna centrala nervsystems toxicitet kan vara progressiv. Det finns bevis för att kombinerad användning av kranial strålning och intratekal administrering av metotrexat ökade förekomsten av leukoencefalopati. Tecken på neurotoxicitet (hjärnhinneretning, övergående eller permanent pares, encefalopati) ska följas efter intratekal administrering av metotrexat.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med produkten har i allmänhet varit i samband med oral och intratekal behandling även om överdosering i samband med intravenös och intramuskulär administrering också har rapporterats.

Rapporter om peroral överdosering har ofta berott på oavsiktligt dagligt intag i stället för veckovis. Vanliga rapporterade symtom efter peroral överdosering inkluderar de symtom och tecken som ses vid farmakologiska doser, speciellt hematologiska och gastrointestinala reaktioner såsom leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mucositis, stomatit, oralulceration, illamående, kräkningar, gastrointestinal ulceration, gastrointestinal blödning. I vissa fall rapporterades inga symtom. Det finns rapporter om dödsfall i samband med överdosering. I dessa fall rapporterades även tillstånd med sepsis eller septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Intratekal överdosering ger oftast CNS-symtom inkluderande huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper eller konvulsioner och akut toxisk encefalopati. I vissa fall har inga symtom rapporterats. Det finns rapporter om dödsfall efter intratekal överdosering. I dessa fall har bråck i lill-hjärnan samtidigt med förhöjt intrakraniellt tryck och toxisk encefalopati även rapporterats.

Rekommenderad behandling

Antidotbehandling: Folsyra bör tillföras parenteralt och dosen bör vara minst lika stor som den tillförda dosen av metotrexat och helst ges inom 1 timme. Folsyra är indicerat för att minimera toxiciteten och motverka effekterna av en metotrexatöverdos. Folsyrabehandling ska sättas in så fort som möjligt. Allteftersom tidsintervallet mellan tillförsel av metotrexat och insättande av folsyra ökar, minskar den toxicitetsdämpande effekten hos folsyra. Uppföljning av serumkoncentrationen av metotrexat är nödvändig för att kunna bestämma optimal folsyrados samt behandlingens längd.

I händelse av kraftig överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i renala tubuli. Varken standardhemodialys eller peritonealdialys har visat sig öka elimineringen av metotrexat. Vid överdosering av metotrexat kan akut intermittent hemodialys med användande av hög-permeabel dialysator prövas.

Intratekal överdosering kan kräva intensiva systemiska understödjande åtgärder såsom systemiskt tillförd folsyra i hög dos, alkaliskdiures, akut CSF-dränering och ventrikulolombar perfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, folsyraanaloger

ATC-kod: L01BA01

Den verksamma substansen i Methotrexate Teva, metotrexat, är en folsyraantagonist. Den hämmar enzymet folsyrareduktas som omvandlar folsyra till tetrahydrofolsyra, vilken är nödvändig för DNA-syntes och cellbildning. Metotrexat tas upp i cellen via samma transportsystem som folaterna och verkar på så sätt genom konkurrens i transportsystemet in i cellen. Metotrexat är S-fasspecifikt.

Mycket höga doser metotrexat kan ges genom att man kan styra effekten genom tillförsel av folsyraderivat. Vid behandling på detta sätt synes normala celler klara sig bättre än maligna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös tillförsel uppnås maximal serumkoncentration efter ½ till 1 timme. Proteinbindningen är ca 50 %. Metotrexat diffunderar med lätthet ut i vävnaderna och passerar också in i cerebrospinalvätskan speciellt vid högdosbehandling.

90 % av substansen utsöndras oförändrad i urin inom 24 timmar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Ur mikrobiologisk synpunkt bör färdigställd infusionslösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av ofärgat glas.

Förpackningsstorlekar:

1x10 ml, 10x10 ml, 1x50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionskoncentrat är blandbara dels med natriumklorid 9 mg/ml i Methotrexate Teva-koncentrationer 2,5–50 mg/ml dels med glukos 50 mg/ml i Methotrexate Teva-koncentrationer upp till 50 mg/ml.

Skyddsinstruktion vid beredning av Methotrexate Teva

Liksom med andra cytostatika måste försiktighet iaktas vid hanteringen.

1. Använd om möjligt alltid skyddsbox vid arbete med Methotrexate Teva, varvid skyddshandskar och skyddsrock tages på. Om skyddsbox inte finns kompletteras utrustningen med munskydd och skyddsglasögon.
2. Använda flaskor, kanyler, sprutor, etc skall betraktas som riskavfall och omhändertagas enligt gällande instruktion för handhavande av riskavfall.

3. Gör enligt följande om spill av Methotrexate Teva skulle ske:
- skyddskläder tages på (om sådana ej är påtagna, se punkt 1 ovan)
 - glaskross samlas upp, placeras i emballage för RISKAVFALL
 - kontaminerade ytor sköljs ordentligt med rikliga mängder kallt vatten
 - de avsköljda ytorna torkas sedan noggrant av och torkmaterialet skall behandlas som RISKAVFALL
4. Kommer Methotrexate Teva på huden, skölj med stora mängder rinnande kallt vatten och tvätta sedan noggrant med tvål och vatten. Vid kvarstående besvär, uppsök läkare.
5. Kommer Methotrexate Teva i ögonen, skölj mycket noga med stora mängder kallt vatten. Uppsök omedelbart ögonläkare.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10155

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1985-02-01
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-28