

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metotrexat Accord 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 100 mg metotrexat.

5 ml l lösning innehåller 500 mg metotrexat.

10 ml lösning innehåller 1000 mg metotrexat.

50 ml lösning innehåller 5000 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt:

10,6 mg/ml (0,461 mmol/ml) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, gulfärgad lösning med pH 7,0–9,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut lymfatisk leukemi, Non-Hodgkin-lymfom, osteogent sarkom, adjuvant och avancerad bröstcancer, metastaserande eller återkommande huvud- och halscancer, koriokarcinom och liknande trofoblastiska sjukdomar, avancerad urinblåscancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

VARNINGAR

Dosen måste noga anpassas efter patientens kroppsytta om metotrexat används för behandling av **tumörsjukdom**.

Överdoser med dödlig utgång har rapporterats efter administrering av **felaktigt beräknade** doser. Vårdpersonal och patienter ska ha ingående kunskaper om läkemedlets toxiska effekter.

Metotrexat Accord 100 mg/ml är en hyperton lösning och får inte administreras intratekalt.

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

Metotrexat kan administreras intramuskulärt, intravenöst eller intraarteriellt. Metotrexat Accord 100 mg/ml är en hyperton lösning och får inte administreras intratekalt.

Dosen beräknas i allmänhet per m² kroppsytta eller kroppsvikt. Doser över 100 mg metotrexat kräver alltid efterföljande tillförsel av folsyra (se ”Tilläggsbehandling av kalciumfolinat”).

Rekommendationer för tillämpning och dos för administrering av metotrexat för olika indikationer varierar kraftigt. Några vanliga doser, som har använts för olika indikationer, anges nedan. Inga av dessa doser kan dock anses utgöra standardbehandling. Eftersom rekommendationer för tillämpning

och dos av behandling med metotrexat vid höga och låga doser varierar, är det bara de vanligaste riktlinjerna som ges, och ska betraktas som exempel. Aktuella publicerade protokoll bör konsulteras för dosering samt administreringssätt och administreringssekvens.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Dosering

Metotrexat kan ges som konventionell lågdosbehandling, intermediär dosering och högdosbehandling.

Konventionell lågdosbehandling: 15–50 mg/m² kroppsytta intravenöst eller intramuskulärt per vecka, fördelat på en eller flera doser. 40–60 mg/m² kroppsytta (för huvud- och halscancer) en gång per vecka som intravenös bolusinjektion.

Intermediär dosering: Mellan 100 mg/m² och 1 000 mg/m² kroppsytta i en singeldos. Vid avancerad skivepitel- och blåscancer kan mellandoser av metotrexat upp till 100–200 mg/m² användas. (Se Tilläggsbehandling med kalciumfolinat.)

Högdosbehandling: Vid flera maligna sjukdomstillstånd, bl.a. malignt lymfom, akut lymfatisk leukemi, osteogent sarkom och metastaserande koriokarcinom kan doser på 1 000 mg metotrexat eller mer per m² kroppsytta administreras under 24 timmar. Högdosbehandling med metotrexat måste åtföljas av tilläggsbehandling med kalciumfolinat. (Mer information finns i publicerade behandlingsprotokoll. Se ”tilläggsbehandling med kalciumfolinat”).

Höga doser kan leda till utfällning av metotrexat eller dess metaboliter i njurtubuli. Som en förebyggande åtgärd rekommenderas hög vätsketillförsel och alkalisering av urinen till pH $\geq 7,0$ genom oral eller intravenös administrering av natriumbikarbonat eller acetazolamid i enlighet med individuellt behandlingsprotokoll. Alternativt följs gällande riktlinjer för att uppnå önskat pH i urin.

Innan kombinationsbehandling med höga doser metotrexat påbörjas ska leukocyt- och trombocytantal överstiga respektive minimumvärden (leukocyter 1 000 till 1 500/mikroliter, trombocyter 50 000 till 100 000/mikroliter). Vid högdosbehandling med metotrexat måste metotrexatkonzentrationen i serum kontrolleras regelbundet. Provtagningsintervall och maximala värden för toxiska metotrexatkonzentrationer i serum, vilka kräver åtgärder såsom en ökning av kalciumfolinatdosen eller intravenös vätsketillförsel, kan hämtas från de enskilda behandlingsprotokollen. Som en profylaktisk åtgärd mot nefrotoxiska biverkningar vid behandling med höga doser metotrexat, är det nödvändigt med intravenös vätsketillförsel och alkalisering av urinen. Urinflöde och urinens pH-värde ska övervakas under metotrexatinfusionen.

Tilläggsbehandling med kalciumfolinat

Eftersom dosschemat för kalciumfolinat tillförsel i stor utsträckning beror på doseringen och administreringssättet för intermediär dosering eller högdosbehandling med metotrexat, kommer metotrexatprotokollet att avgöra dosprotokollet för kalciumfolinatet. Därför ska det gällande dosprotokollet för intermediär dosering eller högdosmetotrexatprotokollet konsulteras för information om dosering och administreringssätt för kalciumfolinat.

Förutom administrering av kalciumfolinat, är åtgärder som vidtas för att säkerställa en snabb utsöndring av metotrexat (upprätthållning av hög urinproduktion och alkalisering av urin) viktiga delar av behandlingen med kalciumfolinat.

Under högdosbehandling ska folinsyra ges samtidigt. Serumkoncentrationen av metotrexat är en värdefull indikator för hur länge behandlingen med folinsyra ska pågå. Fyrtioåtta timmar efter att metotrexatinfusionen påbörjats ska den kvarvarande metotrexatnivån mätas. Om den kvarvarande metotrexatnivån är $< 0,5 \mu\text{mol/l}$, krävs ingen ytterligare behandling med folinsyra.

Njurfunktionen ska övervakas genom dagliga mätningar av serumkreatinin. Mer utförlig information finns i produktresumén för kalciumfolinat. Om tecken på leukopeni uppkommer bör metotrexat sättas ut tillfälligt.

Följande regimer är endast exempel.

Vuxna

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

I låga doser används metotrexat vid sammansatta behandlingsprotokoll för underhållsbehandling hos vuxna med akut lymfatisk leukemi. Normal engångsdos är mellan 20–40 mg/m² metotrexat. Underhållsdosen för ALL är mellan 15–30 mg/m² en eller två gånger per vecka.

Andra exempel:

- 3,3 mg/m² i kombination med andra cytostatika en gång per dag under 4–6 veckor.
- 2,5 mg/kg per vecka.
- Högdosbehandling med mellan 1–12 g/m² (i.v. 1–6 timmar) som upprepas var 1–3 veckor.
- 20 mg/m² i kombination med andra cytostatika en gång per vecka.

Bröstcancer

Cyklisk kombination av cyklofosfamid, metotrexat och fluorouracil har gett goda resultat då den har använts som adjuvant behandling till radikal mastektomi vid primär bröstcancer med positiva axillkörtlar. Metotrexatdosen är 40 mg/m² intravenöst under den första och åttonde dagen av cykeln. Behandlingen upprepas med tre veckors intervaller. Metotrexat i intravenösa doser om 10–60 mg/m² kan ingå i cyklisk kombinationsbehandling med andra cytotoxiska läkemedel vid behandling av avancerad bröstcancer.

Osteosarkom

Effektiv adjuvant kemoterapi kräver administrering av flera cytotoxiska cytostatika. Förutom hög dos metotrexat tillsammans med kalciumfolinatbehandling, kan doxorubicin, cisplatin och en kombination av bleomycin, cyklofosfamid och daktinomycin (BCD) ges. Metotrexat används i höga doser (8 000–12 000 mg/m²) en gång per vecka. Om denna dos inte är tillräcklig för att nå maximal serumkoncentration på 10⁻³ mol/l vid slutet av infusionen, kan dosen ökas till 15 g/m² för de efterföljande behandlingarna. Kalciumfolinat ska administreras som antidot. Metotrexat har också använts som ensam behandling vid metastaserande osteosarkom.

Särskilda populationer

Äldre

På grund av försämrad lever- och njurfunktion såväl som låga folsyrareserver som inträffar med ökande ålder ska dosreduktion övervägas hos äldre patienter.

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) (se avsnitt 4.3). I händelse av en konstant ökning av leverrelaterade enzymer ska en sänkt dos eller behandlingsavbrott övervägas.

Patienter med patologisk vätskeansamling

Metotrexat elimineras långsamt från vätskeansamlingar (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.

Pediatrik population

Metotrexat ska användas med försiktighet till pediatrika patienter. Behandling ska alltid följa aktuella publicerade behandlingsprotokoll för barn (se avsnitt 4.4).

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.
- Svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre 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

Dödlig toxicitet har rapporterats i samband med intravenös administrering på grund av felaktig dosberäkning. Särskild försiktighet ska iakttas vid beräkning av dosen (se avsnitt 4.2 ”Dosering och administreringssätt”).

Patienter som genomgår behandling ska övervakas på lämpligt vis, så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas med minimal fördröjning. Metotrexat ska således endast administreras av eller under övervakning av läkare med kunskap och erfarenhet av användning av antimetabolitbehandling. På grund av risken för allvarliga toxiska reaktioner (som kan vara dödliga), 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 läkarens uppsikt.

Iakttag försiktighet vid administrering av höga doser metotrexat till patienter som får behandling med protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5). Fallrapporter och publicerade populationsfarmakokinetiska studier tyder på att samtidig användning av vissa protonpumpshämmare, såsom omeprazol, esomeprazol och pantoprazol, med metotrexat (primärt i högdos), kan öka och förlänga serumnivåerna av metotrexat och/eller dess metabolit hydroximetotrexat, vilket kan leda till metotrexatbiverkningar. I två av dessa fall observerades fördröjd metotrexateliminering när höga doser metotrexat administrerades samtidigt med protonpumpshämmare, men observerades inte när metotrexat administrerades samtidigt med ranitidin. Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har dock utförts med metotrexat och ranitidin. Samtidig användning av protonpumpshämmare och höga doser metotrexat ska undvikas, framför allt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Fall av neurologiska biverkningar som sträcker sig från huvudvärk till förlamning, koma och stroke-liknande episoder, har rapporterats främst hos barn och ungdomar som samtidigt medicinerats med cytarabin.

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 oogenesen 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 Accord 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.

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.

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").

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.

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

Intravenös administrering av metotrexat kan resultera i akut encefalit och akut encefalopati med möjlig dödlig utgång.

Pleurautgjutningar och ascites ska dräneras innan behandling med metotrexat påbörjas (se avsnitt 4.2).

Om 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").

Tillstånd med folsyrabrist kan öka risken för metotrexattoxicitet.

Vid högdosbehandling ska metotrexat inte blandas med lösningar som innehåller konserveringsmedel (se även avsnitt 6.6).

Lösningar med metotrexat som innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol rekommenderas inte för användning hos spädbarn. Det har rapporterats så kallat gasping syndrom med dödlig utgång hos spädbarn efter intravenös behandling med lösningar som innehåller konserveringsmedlet

bensylalkohol. Symtomen omfattar hastigt påkommande andningsproblem, hypotoni, bradykardi och kardiovaskulär kollaps.

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 laboratoriemässigt. Pneumoni (som i vissa fall kan leda till andningssvikt) kan uppkomma. Potentiellt dödliga opportunistiska infektioner, såsom pneumocystis jirovecii-pneumoni, kan uppkomma i samband med metotrexatbehandling. När en patient uppvisar pulmonella symtom, bör risken för pneumocystis jirovecii-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.

Behandlingskontroll

Patienter som påbörjar behandling med metotrexat 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, njurfunktionstester och 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.

Patienten ska övervakas efter behandlingsstart, dosförändring eller under perioder med ökad risk för förhöjda metotrexatvärden (till exempel på grund av dehydrering).

Benmärgsbiopsi ska utföras vid behov.

Uppföljning av serumkoncentrationen av metotrexat kan i betydlig grad minska toxiciteten av metotrexat och rutinkontroll av serumkoncentrationen av metotrexat kan krävas beroende på dos och behandlingsprotokoll.

Leukopeni och trombocytopeni når vanligtvis sina lägsta nivåer 4 till 14 dagar efter administrering av metotrexat. I sällsynta fall kan leukopeni inträda 12 till 21 dagar efter administrering. Metotrexatbehandlingen ska endast fortsätta om fördelarna med behandlingen kan förväntas överväga riskerna för svår myelosuppression (se avsnitt 4.2).

Hematopoetisk suppression: Metotrexatinducerad hematopoetisk suppression kan uppkomma plötsligt och vid rekommenderade doser. Vid signifikant minskning av leukocyter eller trombocyter, måste behandlingen avbrytas omedelbart och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna ska ombes rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Hos patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, trimetoprim/kotrimoxazol och cytarabin) ska blodstatus och trombocyter kontrolleras noggrant.

Leverfunktionstester: Beakta särskilt debut av levertoxicitet. Behandling ska inte påbörjas eller ska utsättas vid avvikande leverfunktionstester eller leverbiopsier, eller om sådana utvecklas under behandlingen. Sådana avvikelser bör återgå till det normala inom två veckor, varefter behandlingen kan återupptas enligt läkarens beslut. Ytterligare forskning krävs för att fastställa om periodiska leverfunktionstester eller propeptid av typ III-kollagen kan spåra hepatotoxicitet på ett tillfredsställande sätt. Bedömningen ska skilja mellan patienter utan några riskfaktorer och patienter med riskfaktorer, t.ex. högt tidigare alkoholintag, kvarstående förhöjning av leverenzym, anamnes på leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering

för hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier eller långvarig metotrexatbehandling eller kumulativa doser på 1,5 g eller mer.

Screening för leverrelaterade enzymer i serum: En övergående ökning av transaminasnivåer till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats med en frekvens på 13–20 %. Om ökningen av leverrelaterade enzymer är konstant, bör man överväga att sänka dosen eller avbryta behandlingen.

Insulinberoende diabetes

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

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 (se avsnitt 4.5). Leverenzymerna ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid). Detsamma gäller om hematotoxiska läkemedel administreras samtidigt.

Maligna lymfom 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 pneumonit, som ofta förknippas med eosinofiler i blodet, kan förekomma och dödsfall har rapporterats. Vid varje uppföljningsbesök ska patienterna kontrolleras med avseende på symtomen, som vanligtvis omfattar dyspné, hosta (speciellt en torr, ickeproduktiv hosta), bröstsmärta och feber. Patienterna ska informeras om risken för pneumonit och rådas 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.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller derivat av dessa kan minska effekten av metotrexat.

Högdosbehandling: Det finns också rapporter om leukoencefalopati efter intravenös behandling med höga doser metotrexat som föregåtts av kraniell strålning.

Även om metotrexat har rapporterats orsaka kromosomskada på somatiska celler hos djur och benmärgsceller hos människa, är dessa effekter övergående och reversibla. Hos patienter behandlade med metotrexat saknas tillräckliga belägg för att kunna göra en konklusiv utvärdering av en ökad risk för neoplasia.

Pediatrik population

Metotrexat ska användas med försiktighet hos den pediatrika populationen. Behandlingen bör följa aktuella, publicerade behandlingsprotokoll för barn. Svår neurotoxicitet, som ofta manifesterar sig som generaliserade eller fokala kramper, har rapporterats i oväntat hög frekvens hos pediatrika patienter med akut lymfoblastisk leukemi som behandlas med en mellandos intravenöst metotrexat (1 g/m²). Symtomatiska patienter observerades ofta ha leukoencefalopati och/eller mikroangiografiska förkalkningar vid röntgen.

Äldre

På grund av försämrad lever- och njurfunktion såväl som låga folsyreserver, som inträffar med ökande ålder, ska dosreduktion övervägas hos äldre patienter. Dessa patienter ska övervakas noggrant för tidiga tecken på toxicitet.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 194 mg natrium per maximal rekommenderad daglig dos, motsvarande 9,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metotrexat används vanligtvis i kombination med andra cytostatika. Additiv toxicitet kan förväntas vid kombinationskemoterapi med läkemedel med samma farmakologiska effekt, speciellt med avseende på benmärgshämning samt toxicitet i njurar, magtarmkanal och lungor (se avsnitt 4.4).

Beakta farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat, antikonvulsiva läkemedel (lägre halter av metotrexat i blodet) och 5-fluorouracil (ökad t_{1/2} av 5-fluorouracil).

Vid (för-)behandling med substanser som kan ha biverkningar som påverkar benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol [co-trimoxazol], kloramfenikol, pyrimetamin), måste risken för uttalade hematopoetiska störningar under behandling med metotrexat beaktas.

Samtidig administrering av läkemedel som orsakar folsyrabrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad metotrexattoxicitet. Därför måste särskild försiktighet iaktas hos patienter med befintlig folsyrabrist.

Fördröjd clearance av metotrexat ska beaktas i kombination med andra cytostatika.

Med tanke på dess möjliga effekt på immunsystemet, kan metotrexat leda till falska vaccinations- och testresultat (immunologiska procedurer för att registrera immunreaktion). Vaccination med levande vacciner får inte utföras under pågående behandling med metotrexat (se avsnitt 4.3).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

NSAID-preparat ska inte ges före eller tillsammans med höga doser av 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.

Lustgas

Användningen av lustgas förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression och stomatit och vid intratekal administrering ökad allvarlig, oförutsebar neurotoxicitet. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Leflunomid

Metotrexat i kombination med leflunomid kan öka risken för pancytopeni och interstitiell pneumonit.

Probenecid

Den renala tubulära transporten försämras av probenecid och användning tillsammans med metotrexat ska undvikas.

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.

Antibiotika, såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin kan i enskilda fall minska njurclearance av metotrexat, vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av metotrexat med åtföljande hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Kemoterapeutiska produkter

En ökning av njurtoxiciteten kan ses 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.

Regelbunden alkoholkonsumtion och administrering av ytterligare hepatotoxiska läkemedel ökar sannolikheten för hepatotoxiska effekter av metotrexat.

Hematotoxiska läkemedel

Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel ökar sannolikheten för svåra hematotoxiska biverkningar av metotrexat. Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, särskilt hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Teofyllin

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Teofyllinnivåerna ska därför följas vid samtidig behandling med metotrexat. Överdriven konsumtion av drycker som innehåller koffein eller teofyllin (kaffe, koffeinhaltiga drycker, svart te) ska undvikas under behandling med metotrexat, eftersom effekten av metotrexat kan minska på grund av möjlig interaktion mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorer.

Merkaptopurin

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

Läkemedel med hög plasmaproteinbindning

Metotrexat binds delvis till serumalbumin. Andra starkt bundna läkemedel såsom salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala antikonceptionsmedel, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider, hypoglykemika, diuretika, sura antiinflammatoriska medel och p-aminobensoesyra kan öka toxiciteten av metotrexat p g a bortträngning och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).

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 metotrexatotoxicitet.

Protonpumpshämmare

Litteratordata 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 metotrexatotoxicitet. Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd eliminering av metotrexat via njurarna. I kombination med pantoprazol har hämmad eliminering via njurarna av metaboliten 7-hydroximetotrexat rapporterats i ett fall med myalgi och frossa.

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 modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även vid terapeutiska doser. Amning skall därför avbrytas före behandling med metotrexat (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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

Då yrsel och trötthet kan förekomma som biverkning kan reaktionsförmågan och omdömesförmågan minska, vilket bör observeras t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

4.8 Biverkningar

Konventionell behandling och högdosbehandling

Incidens och svårighetsgrad av akuta biverkningar kan relateras till given dos, exponeringstid och administreringsätt, men biverkningar har setts vid alla doser och kan uppträda när som helst under behandlingen. De flesta biverkningarna är reversibla vid tidig upptäckt. Vid allvarliga reaktioner ska dosen reduceras eller behandlingen med metotrexat utsättas och lämpliga åtgärder insättas (se avsnitt 4.9). Om metotrexatbehandlingen återupptas, ska det göras med försiktighet efter adekvat övervägande om ytterligare behov av läkemedlet. Ökad uppmärksamhet på eventuellt återkommande toxicitet bör iakttas.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna omfattar ulcerös stomatit, leukopeni, illamående och uppsvälldhet. Andra frekvent rapporterade biverkningar är sjukdomskänsla, onaturlig trötthet, frossbrytningar och feber, yrsel, minskat motstånd mot infektioner. Behandling med folinsyra under högdosterapi kan motverka eller lindra flera biverkningar. Vid tecken på leukopeni rekommenderas att behandlingen tillfälligt utsättes.

Organsystemklass	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 (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Herpes zoster			Sepsis, opportunistiska infektioner (ibland med dödlig utgång), infektioner orsakade av cytomegalovirus	
Hjärtat				Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, anemi, trombocytopeni	Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska tillstånd	Megaloblastisk anemi	Allvarliga förlopp av benmärgshämning, aplastisk anemi, lymfadenopati, eosinofili och neutropeni, lymfoproliferativa störningar	Blödningar, hematom
Immunsystemet			Anafylaktoida reaktioner, allergisk vaskulit		Immunsuppression, hypogammaglobulinemi	
Metabolism och nutrition				Diabetes mellitus		
Psykiska störningar					Insomni, kognitiv dysfunktion	Psykos
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, fatigue, dåsigheit	Vertigo, förvirring, depression, kramper, konvulsioner, encefalopati	Dimsyn, allvarliga synförändringar, humörförändringar, pares, nedsatt tal inklusive dysartri och	Smärta, muskulär asteni eller parestesi i händer och fötter, myasteni, onormala smakförändringar (metall-	

Organsystemklass	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 (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				afasi, myelopati	smak), meningit (förämning, kräkningar), akut aseptisk meningit	
Ögon				Dimsyn, allvarliga synförändringar	Konjunktivit, retinopati, övergående blindhet/synförlust, periorbitalt ödem, blefarit, epifora, fotofobi	
Neoplasier, benigna och maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Enstaka fall av lymfom, som i flera fall avtog då behandlingen med metotrexat avbrutits.		Tumör-lys-syndrom	
Blodkär			Vaskulit	Hypotension, tromboemboliska händelser (såsom arteriell trombos, cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinalven-trombos, lungemboli)		Cerebralt ödem, petekier
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Lungkomplikationer p.g.a. interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall (oberoende av dos och duration av metotrexat-behandling). Typiska symtom kan vara: allmän sjukdomskänsla; torr, irriterande hosta; andnöd progredierande till andningsstillestånd, bröstsmärta, feber. Om sådana komplikationer misstänks ska metotrexat-behandlingen omedelbart ut-	Lungfibros	Faryngit, apné, bronkialastma	Pneumocystis jirovecii-pneumoni, andnöd, kronisk obstruktiv lungsjukdom. Infektioner inkluderande lunginflammation har också observerats. Pleuraexsudat.	Akut lungödem

Organsystemklass	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 (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		sättas och infektion (inklusive lunginflammation) uteslutas.				
Magtarmkanalen	Minskad aptit, illamående, kräkningar, buksmärta, inflammation och sår i slemhinnan i mun och hals (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat). Stomatit, dyspepsi.	Diarré (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat).	Gastrointestinala sår och blödningar, pankreatit	Gingivit, enterit, melena (blod i avföringen), malabsorption.	Hematemes (blodfyllda kräkningar, toxisk) megakolon	Toxisk megakolon.
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas och bilirubin).		Utveckling av fettlever, fibros och cirrhos (uppträder frekvent trots regelbundet kontrollerade normala leverenzymvärden); diabetes-metabolism; minskning av serumalbumin.	Akut hepatit och hepatotoxicitet.	Reaktivering av kronisk hepatit, akut leverdegenerering. Dessutom har herpes simplex, hepatit och nedsatt leverfunktion observerats (se även avsnitt 4.4 beträffande leverbiopsi).	Metaboliska sjukdomar
Hud och subkutan vävnad		Exantem, erytem, klåda.	Urtikaria, ökad hudpigmentering, håravfall, ökning av reumatiska noduli, herpes zoster, smärtsamma lesioner av psoriasisplack; svåra toxiska reaktioner: vaskulit, herpetiforma hud-utslag, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ljuskänslighetsreaktioner.	Ökad pigmentering i naglar, akne, petekier, ekkymoser, erytema multiforme, erytematösa huderuptioner	Akut paronyki, furunkulos, telangiektasier. Dessutom har nocardios, histoplasma och kryptokockos mykos samt spridd herpes simplex rapporterats. Allergisk vaskulit, hidradenit.	Hudexfoliation / exfoliativ dermatit, hudnekros
Muskuloskeletala systemet, bindväv och ben			Osteoporos, artralgi, myalgi	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar			Inflammation och sår i urinblåsan (eventuellt med hematuri), dysuri	Njursvikt, oliguri, anuri, azotemi, hyperuricemi, förhöjda nivåer av serum-	Proteinuri	

Organsystemklass	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 (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				kreatinin och urea		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Inflammation och sår i slidan.		Minskad libido, impotens, oligospermi, menstruationsrubbnings, vaginala flytningar, infertilitet. gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Svåra allergiska reaktioner progredierande till anafylaktisk chock.		Feber, försämrad sårhäkning.	
Metabolism och nutrition				Diabetes mellitus		

Följande biverkningar har också rapporterats, men frekvensen är inte fastställd: Pneumocystis jirovecii-pneumoni (även reversibla fall), fosterdöd, fosterskada, abort.

Organsystemisk toxicitet

Lymfom

Maligna lymfom som kan gå i regress efter utsättande av metotrexatbehandlingen, kan förekomma hos patienter som går på lågdosbehandling, och kräver därför eventuellt ingen cytotoxisk behandling. Metotrexat sätts först ut och om inte lymfomet går i regress sätts lämplig behandling in.

Hematologiskt

Metotrexat kan hämma blodbildningen och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni. Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med maligniteter och underliggande påverkan på blodbildningen. Vid behandling av neoplastiska tillstånd ska metotrexatbehandlingen enbart fortgå om de potentiella fördelarna överväger risken för myelosuppression.

Lungor

Lungsjukdom orsakad av metotrexat, inklusive akut eller kronisk interstitiell pneumonit, är en potentiellt farlig komplikation, vilken kan uppträda när som helst under behandlingens gång. Denna biverkan har rapporterats vid låga doser och är inte alltid helt reversibel. Dödsfall har rapporterats. Tecken på lungpåverkan eller symtom, t.ex. torr icke-produktiv hosta, feber, bröstsmärtor, dyspné, hypoxemi och infiltrat vid lungröntgen, eller icke-specifik pneumonit som uppträder i samband med metotrexatbehandling kan vara en indikation på potentiellt allvarlig skada och kräva utsättning av behandlingen och noggrann utredning. Lungförändringar kan uppkomma vid alla doser. Eventuell infektion (inklusive pneumoni) måste uteslutas.

Magtarmkanalen

Om kräkningar, diarré eller stomatit uppkommer som resulterar i dehydrering ska metotrexatbehandlingen sättas ut tills patienten är återställd. Hemorragisk enterit och dödsfall orsakat av intestinal perforation kan förekomma. Metotrexat ska användas med stor försiktighet hos patienter med peptiskt magsår eller ulcerös kolit. Stomatit kan förebyggas och lindras genom munsköljning med folinsyra.

Lever

Metotrexat medför en potentiell risk för akut hepatit och kronisk (fibros och cirros) levertoxicitet. Kronisk toxicitet är potentiellt dödlig och uppkommer vanligen efter längre tids användning (i allmänhet efter 2 år eller mer) och efter en total kumulativ dos större än 1,5 gram. I studier på psoriasispatienter visade sig levertoxiciteten stå i proportion till ackumulerad dos och förstärkas av alkoholism, övervikt, diabetes och hög ålder.

Övergående försämring av levervärden ses frekvent efter metotrexatbehandling och är oftast inte anledning till justering av behandlingen. Bestående onormala levervärden och/eller minskning av serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet.

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 utsättning av metotrexat. Kliniska och laboratoriemässiga 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.

Vid nedsatt leverfunktion kan biverkningarna av metotrexat (framförallt stomatit) förvärras.

Njurar

Metotrexat kan orsaka njurskador som kan leda till akut njursvikt. Njurfunktionen kan efter högdosterapi försämrats så kraftigt att metotrexatutsöndringen hämmas, varvid systemtoxicitet av metotrexat kan uppkomma. För att förebygga njursvikt rekommenderas alkalisering av urinen samt adekvat vätsketillförsel (minst 3 l/dygn). Mätning av metotrexat i serum och njurfunktionen rekommenderas.

Hud

Allvarliga, i vissa fall dödliga hudreaktioner, inkluderande toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom och erytema multiforme har rapporterats inom några dagar efter peroral, intramuskulär eller intravenös behandling med metotrexat, i enstaka eller upprepade doser. Strålningsdermatit och solbränna kan accentueras under användning av metotrexat.

CNS

Det finns rapporter om leukoencefalopati efter intravenös behandling med metotrexat hos patienter som har fått kraniospinal strålbehandling. Allvarlig neurotoxicitet, ofta manifesterad som generaliserade eller fokala kramptillstånd har rapporterats med en oväntat ökad frekvens hos barn med akut lymfoblastisk leukemi behandlade med en medelhög dos av intravenöst givet metotrexat (1 g/m²). Symtomatiska patienter hade ofta leukoencefalopati och/eller mikroangiopatiska förkalkningar vid röntgendiagnostiska studier.

Kronisk leukoencefalopati har även rapporterats hos patienter som behandlats med upprepade höga doser metotrexat tillsammans med folinsyra, även utan samtidig kranial strålbehandling. Utsättning av metotrexatbehandlingen leder inte alltid till fullständig återhämtning. Leukoencefalopati har även rapporterats hos patienter som har behandlats med metotrexattabletter.

Ett övergående akut neurologiskt syndrom har observerats hos patienter i högdosbehandling. Manifestation av detta neurologiska syndrom kan inkludera onormalt beteende, fokala sensomotoriska symtom, inkluderande övergående blindhet, och onormala reflexer. Den exakta orsaken är oklar.

Intratekal behandling

Den subakuta neurotoxiciteten är vanligen reversibel efter utsättning av metotrexat.

Organsystemklass	Vanliga (>1/100)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, kemisk araknoidit, subakut

	neurotoxicitet, nekrotiserande demyeliniserande leukoencefalopati
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber

Kemisk araknoidit, som kan uppkomma några timmar efter intratekal tillförsel av metotrexat, karaktäriseras av huvudvärk, ryggsmärtor, nackstelhet, kräkning, feber, meningism samt pleocytos i cerebrospinalvätskan liknande den vid bakteriell meningit. Araknoiditen försvinner vanligen inom några dagar.

Subakut neurotoxicitet, vanligen efter ofta upprepad intratekal tillförsel, påverkar huvudsakligen motoriska funktioner i hjärnan eller ryggmärgen. Parapares/paraplegi, med engagemang av en eller flera spinalnervsrotter, tetraplegi, dysfunktion i cerebellum, kranialnervparalys och epileptiska anfall kan uppkomma.

Nekrotiserande demyeliniserande leukoencefalopati kan uppkomma flera månader eller år efter påbörjad intratekal behandling. Tillståndet karaktäriseras av progressiv neurologisk försämring med smygande debut, förvirring, irritabilitet och somnolens. Slutligen kan svår demens, dysartri, ataxi, spasticitet, kramper och koma inträda. Tillståndet kan vara dödligt. Leukoencefalopati uppstår främst hos patienter som erhållit stora mängder intratekalt metotrexat i kombination med kranial strålterapi och/eller systemiskt tillfört metotrexat.

Tecken på neurotoxicitet (hjärnhinneretning, övergående eller permanent pares, encefalopati) ska följas upp efter intratekaladministrering.

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
Webbplats: 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, mukositis, stomatit, oral ulceration, 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 lillhjärnan samtidigt med förhöjt intrakraniellt tryck och toxisk encefalopati även rapporterats.

Rekommenderad behandling:

Antidotbehandling: Folinsyra bör tillföras parenteralt och dosen bör vara minst lika stor som den tillförda dosen av metotrexat och helst ges inom 1 timme. Folinsyra är indicerat för att minimera toxiciteten och motverka effekterna av en metotrexatöverdos. Folinsyrabehandling ska sättas in så fort som möjligt. Allteftersom tidsintervallet mellan tillförsel av metotrexat och insättande av folinsyra ökar, minskar den toxicitetsdämpande effekten hos folinsyra. Uppföljning av serumkoncentrationen av metotrexat är nödvändig för att kunna bestämma optimal folinsyrados 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 folinsyra i hög dos, alkalisk diures, akut CSF-dränering och ventrikulolombar perfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: folsyraanalog
ATC-kod: L01BA01

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyreantagonist med cytostatisk effekt. Metotrexat hämmar omvandlingen av folsyra till tetrahydrofolsyra genom att föreningen har större affinitet till enzymet dihydrofolatreduktas än det naturliga substratet folsyra. Härigenom hämmas DNA-syntesen och cellnybildningen. Metotrexat är S-fasspecifikt.

Klinisk effekt och säkerhet

Aktivt prolifererande vävnader såsom maligna celler, benmärg, fetala celler, hudepitel, buckal och intestinalmucosa är i allmänhet mest känsliga för metotrexat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid intravenös tillförsel uppnås maximala serumkoncentrationer efter cirka 0,5-1 timme. Stor inter- och intraindividuell variation föreligger, speciellt vid upprepad dosering. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering visade liknande biotillgänglighet.

Distribution

Ungefär hälften av absorberat metotrexat är bundet till plasmaproteiner, men bindningen är reversibel, och metotrexat diffunderar med lätthet ut i vävnaderna, varvid de högsta koncentrationerna erhålls i lever, mjälte och njurar i form av polyglutamat som kan påträffas i upp till ett par veckor eller månader. Metotrexat passerar även i lägre grad in i cerebrospinalvätskan.

Metabolism

Halveringstiden är ca 3 till 10 timmar vid lågdosbehandling och ca 8 till 15 timmar vid högdosbehandling. Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites). Cirka 10 % av administrerat metotrexat metaboliseras intrahepatiskt. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat. Metotrexat passerar placentarbarriären hos råttor och apor.

Eliminering

Eliminationen från plasma sker trifasiskt och huvuddelen av metotrexat utsöndras oförändrat i urin inom 24 timmar. Eliminering sker i huvudsak i oförändrad form, primärt i njurarna via glomerulär

filtration och aktiv utsöndring i proximala tubuli. Cirka 5–20 % av metotrexat och 1–5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Uttalad enterohepatisk cirkulation föreligger.

Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen signifikant fördröjd. Nedsatt eliminering vid nedsatt leverfunktion är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hund visade på toxiska effekter i form av magtarmlesioner, myelosuppression och levertoxicitet.

Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råttor, möss och hamster visade inga tecken på tumörframkallande potential för metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt förväntas hos människor.

Reproduktionstoxikologi

Teratogena effekter har identifierats hos fyra arter (råttor, möss, kaniner, katter). I rhesusapor uppkom inga missbildningar som var jämförbara med de hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor – 2 år

Injektionsflaskor efter första öppningstillfället – Använd omedelbart efter öppnande

Efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet efter spädning i glukoslösning (5 %) eller natriumkloridlösning (0,9 %) har visats vid koncentrationer av 5 mg/ml och 20 mg/ml under 36 timmar vid 20–25°C och 35 dagar vid 2–8 °C. Spädd produkt är stabil i bägge spädningar i 36 timmar vid 20–25°C och 35 dagar vid 2–8 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren och håller inte längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om spädningen inte ägt rum under kontrollerade, validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° .C

Förvaringsanvisningar efter beredningfinns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml: 5 ml rörformad injektionsflaska av ofärgat glas (typ I), försluten med grå butylgummipropp och en kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning-.

10 ml: 10 ml rörformad injektionsflaska av ofärgat glas (typ I), försluten med grå butylgummipropp och en orange lättöppnad aluminiumförslutning-.

50 ml: 50 ml rörformad injektionsflaska av ofärgat glas (typ I), försluten med grå butylgummipropp och en gul lättöppnad aluminiumförslutning

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska i en kartong för 5 ml, 10 ml och 50 ml
5 injektionsflaskor i en kartong för 5 ml och 10 ml och 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Färdigberedd lösning ska granskas visuellt före användning. Endast klar lösning, fri från partiklar får användas.

Metotrexat injektion kan spädas ytterligare med lämpligt medium utan konserveringsmedel, till exempel glukoslösning (5 %) eller natriumkloridlösning (0,9 %).

Med avseende på hantering ska följande generella rekommendationer beaktas: Produkten ska endast administreras och användas av särskilt utbildad personal. Beredningen ska genomföras i ett särskilt anvisat område avsett att skydda personal och miljö (till exempel säkerhetshytter) och skyddsutrustning ska användas (såsom handskar, ögonskydd och ansiktsskydd vid behov).

Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Metotrexat Accord.

Metotrexat bör inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. I händelse av kontaminering måste det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten under minst tio minuter.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras. Avfall ska kasseras försiktigt i lämpliga separata förvaringskärl som är tydligt märkta med innehåll (eftersom patientens kroppsvätskor och exkret också kan innehålla signifikanta mängder antineoplastiska medel och det har föreslagits att dessa och material, såsom sängkläder, som har kontaminerats med dem ska behandlas som hälsofarligt avfall). Ej använd produkt samt avfall ska destrueras, till exempel genom förbränning, enligt gällande anvisningar.

Lämpliga rutiner ska ha införts avseende oavsiktlig kontaminering på grund av spill. Personalens exponering för antineoplastiska medel ska övervakas och dokumenteras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49840

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-10-03/2019-07-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-29