

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebetrex 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 100 mg metotreksat.

Hvert hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 500 mg metotreksat.

Hvert hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 1000 mg metotreksat.

Hvert hetteglass med 50 ml konsentrat inneholder 5000 mg metotreksat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

En ml inneholder 0,43 mmol (9,7 mg) natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, mørkegul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metotreksat er indisert for behandling av ulike maligne sykdommer, som akutt lymfatisk leukemi (ALL), brystkreft og osteosarkom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med metotreksat bør igangsettes av eller etter konsultasjon med lege med lang erfaring i cytostatisk behandling.

Ebetrex 100 mg/ml skal gis intravenøst.

Ebetrex 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske er ikke egnet for intratekal, intramuskulær eller intraarteriell administrering, siden kraftig fortynning er nødvendig. For disse formålene skal man bruke et preparat med lavere konsentrasjon.

Høydosebehandling:

Metotreksat kan brukes i svært høye doser (> 1 g) ved visse neoplastiske tilstander. Akutt lymfatisk leukemi, osteogent sarkom og visse solide tumorer har med hell blitt behandlet med høydosert metotreksat, enten alene eller i kombinasjon med andre cytostatika. Høydosebehandling blir vanligvis gitt som en infusjon over 24 timer.

Dosen blir vanligvis beregnet per m² kroppsoverflate.

Redningsterapi med kalsiumfolinat er nødvendig når metotreksat blir gitt i doser som overskrider 500 mg/m² kroppsoverflate, og skal vurderes ved doser på 100 mg – 500 mg/m² kroppsoverflate.

Som en regel skal første dose kalsiumfolinat være på 15 mg (6-12 mg/m²) og skal gis 12-24 timer (senest 24 timer) etter påbegynt metotreksatinfusjon. Samme dose skal gis hver 6. time i en periode på 72 timer. Etter flere parenterale doser kan man bytte til peroral behandling.

Førtiåtte timer etter påbegynt metotreksatinfusjon bør restnivået av metotreksat måles. Dersom restnivået av metotreksat er $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, kan en opptrapping av redningsterapien være nødvendig. I tillegg til administrering av kalsiumfolinat må rask utskillelse av metotreksat sikres ved

- opprettholdelse av høy urinproduksjon (tilstrekkelig hydrering)
- og alkalisering av urinen (f.eks. med 8,4 % natriumbikarbonat)

Nyrefunksjonen bør overvåkes ved daglig måling av serumkreatinin.

For mer detaljert informasjon, se preparatomtalen for kalsiumfolinat.

Dersom det oppstår tegn på leukemi, anbefales midlertidig seponering av metotreksat.

De følgende regimer er bare eksempler.

Akutt lymfatisk leukemi:

- $3,3 \text{ mg/m}^2$ i kombinasjon med andre cytotoksiske midler én gang daglig i 4-6 uker.
- $2,5 \text{ mg/kg}$ annenhver uke.
- $30 \text{ mg/m}^2/\text{uke}$ som vedlikeholdsbehandling.
- Høydoseregime med mellom 1 og 12 g/m^2 (i.v. 1-6 timer) fra én gang i uken til tre ganger i uken.
- 20 mg/m^2 i kombinasjon med andre cytotoksiske midler én gang i uken.

Barn:

- Doser på opptil 8000 mg/m^2 i.v. har vært brukt sekvensielt (med påfølgende administrering av leukovorin) for konsolidering av remisjon og som vedlikeholdsbehandling. Peroral behandling med doser på opptil $20 \text{ mg/m}^2/\text{uke}$ er blitt brukt som vedlikeholdsbehandling sammen med intravenøs administrering og intratekal CNS-profylakse (se nedenfor).

Voksne:

- Vedlikeholdsbehandling med metotreksat og sekvensiell POMP-behandling og intratekal CNS-profylakse (se nedenfor) er vanlig. Ved tilbakefall kan man prøve høydosert metotreksat.

Brystkreft:

- 40 mg/m^2 i.v. i kombinasjon med andre cytotoksiske midler på dag 1, eller 1 og 3, eller 1 og 8, eller 3 x per år.
- Metotreksat er en del av CMF-regimet, og da gis metotreksat vanligvis i en dose på 40 mg i.v. på dag 1 og 8. Behandlingen blir gjentatt hver 3. uke.

Osteosarkom:

For å oppnå en effektiv kombinasjonsbehandling med kjemoterapeutika er det nødvendig å administrere flere cytotoksiske midler. I tillegg til høydosert metotreksat og redningsterapi i form av kalsiumfolinat, kan man gi doksorubicin, cisplatin og en kombinasjon av bleomycin, cyklofosamid og daktinomycin (BCD). Startdosen ved høydosert metotreksatbehandling er 12 g/m^2 . Dersom denne dosen ikke er tilstrekkelig til å oppnå en maksimal serumkonsentrasjon på $10\text{-}3 \text{ M}$ på slutten av infusjonen, kan dosen økes til 15 g/m^2 de neste behandlingene. Dersom pasienten kaster opp eller ikke tåler peroral behandling, gis kalsiumfolinat i.v. eller i.m.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen bør justeres på følgende måte:

% av dosen som skal administreres

Kreatininclearance (ml/min)

> 50 100 %

$20 - 50$ 50 %

< 20 metotreksat må ikke brukes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Hos pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlig leversykdom, spesielt sykdom som er forårsaket av alkohol, skal metotreksat administreres med stor forsiktighet, om overhode.

Eldre

Dosereduksjon bør vurderes hos eldre pasienter, siden økende alder kan medføre nedsatt lever- og nyrefunksjon samt lavere folatreserver.

4.3 Kontraindikasjoner

Metotreksat skal ikke brukes ved:

- overfølsomhet overfor metotreksat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- alvorlige og/eller pågående aktive infeksjoner
- stomatitt, sår i gastrointestinalkanalen
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dysfunksjon i det hematopoietiske systemet (f.eks. etter foregående strålebehandling eller kjemoterapi)
- immunsvikt
- høyt alkoholforbruk
- amming (se pkt. 4.6).
- samtidig vaksinasjon med levende vaksiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandlingen skal utføres av lege med erfaring i tumorbehandling og tilstrekkelig erfaring i behandling med metotreksat.

Toksisitet

På grunn av risikoen for alvorlige toksiske reaksjoner (som kan være fatale) under behandling med metotreksat, må pasientene overvåkes nøye slik at forgiftningssymptomer kan oppdages tidlig.

Pasientene må informeres om mulige fordeler og risikoer (også tidlige tegn og symptomer på toksisitet) av behandling med metotreksat. Dessuten må de instrueres om viktigheten av å oppsøke lege umiddelbart dersom det oppstår forgiftningssymptomer og om viktigheten av påfølgende overvåking av forgiftningssymptomene (deriblant regelmessige laboratorieprøver).

Seponering av metotreksat medfører ikke alltid fullstendig remisjon av bivirkninger.

Behandling med metotreksat krever at serumnivå av metotreksat kan fastslås.

Metotreksat blir kun utskilt sakte **fra patologiske væskeansamlinger i kroppshulrom** (såkalt “tredje kompartiment”) som ascites eller pleuraleffusjon, og medfører forlenget halveringstid i plasma og uforutsett toksisitet.

Disse væskeansamlignene må fjernes før behandling med metotreksat, om mulig med punksjon.

Gastrointestinale sykdommer

Dersom det forekommer **ulcerøs stomatitt eller diaré, hematemese, svart misfarging av avføringen eller blod i avføringen**, skal behandlingen avbrytes ellers kan det oppstå hemoragisk enteritt og død som følge av intestinal perforasjon.

Sykdommer i blod og lymfatisk system

Metotreksat kan undertrykke **hematopoiesen** og forårsake anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, nøytropeni og/eller trombocytopeni.

De første tegnene på disse livstruende komplikasjonene kan være: feber, sår hals, sår i munnslimhinnen, influensalignende plager, kraftig utmattelse, epistakse og hudblødninger.

Ved behandling av neoplastiske sykdommer, skal behandling med metotreksat fortsettes kun dersom mulig fordel oppveier risikoen for alvorlig myelosuppresjon.

Megaloblastisk anemi er rapportert særlig ved langtidsbehandling av geriatriske pasienter.

Ved **tilstanden etter behandling med legemidler med kumulativ myelotoksisitet samt stråling, også av benmargen**, skal man være oppmerksom på svekket benmargsreserve. Dette kan medføre økt følsomhet i benmargen mot metotreksatbehandling med økt suppresjon av det hematopoietiske systemet.

Under langtidsbehandling med metotreksat bør benmargsbiopsier utføres hvis nødvendig.

I tilfelle av **akutt lymfatisk leukemi**, kan metotreksat forårsake smerte i øvre venstre del av abdomen (inflammasjon i miltkapselen på grunn av destruksjon av leukemiceller).

Leverfunksjon

På grunn av den potensielle **hepatotoksiske** effekten anbefales det ikke å innta ytterligere hepatotoksiske legemidler eller legemidler som vurderes som hepatotoksiske samt avstå fra alkoholbruk eller redusere alkoholinntaket under behandling med metotreksat.

Metotreksat kan forårsake akutt **hepatitt** og kronisk, muligens dødelig **hepatotoksisitet** (fibrose og cirrhose), vanligvis kun etter langtidsbruk. Det er vanlig å observere akutte økninger av leverenzymmer. Disse er vanligvis forbigående og asymptomatiske, og de er ikke forløpere for påfølgende hepatopati.

Metotreksat induserte **reaktivering av hepatitt B-infeksjon eller forverring av hepatitt C-infeksjoner** med dødelig utgang i noen tilfeller. Noen tilfeller av reaktivering av hepatitt B oppsto etter avsluttet metotreksatbehandling. Det bør utføres kliniske prøver og laboratorieprøver for å vurdere eksisterende leversykdom hos pasienter med tidligere hepatitt B- eller C-infeksjon. En følge av dette kan være at metotreksatbehandling kan være upassende for noen pasienter.

Når det foreligger **inaktive, kroniske infeksjoner** som f.eks. herpes zoster eller tuberkulose må det utvises spesiell forsiktighet på grunn av mulig aktivering.

Det bør generelt utvises større forsiktighet hos **pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus** da det er observert enkelte tilfeller av levercirrhose, uten forbigående transaminaseøkninger under behandling med metotreksat.

Nyrefunksjon

Hos pasienter med **nedsatt nyrefunksjon** bør behandling med metotreksat bare utføres med økt forsiktighet og lavere dose på grunn av forsinket metotreksateliminering hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Metotreksatbehandling kan forårsake forverring av nyrefunksjonen med en økning av visse laboratorieverdier (kreatinin, urea, urinsyre i serum) som kan føre til **akutt nyresvikt** med oliguri/anuri. Dette skyldes sannsynligvis utfelling av metotreksat og dets metabolitter i renale tubuli.

Tilstander som fører til **dehydrering**, som emesis, diaré og stomatitt, kan øke toksisiteten av metotreksat på grunn av forhøyede nivåer av legemidlet. I disse tilfellene bør støttebehandling igangsettes og metotreksatbehandlingen avbrytes inntil symptomene er borte.

Nervesystemet

Hos pasienter med foregående stråling av kraniet er leukoencefalopati rapportert etter intravenøs administrasjon av metotreksat. Kronisk leukoencefalopati forekom også hos pasienter som fikk

gjentatte høydosebehandlinger med metotreksat med kalsiumfolinat redningsterapi uten foregående stråling av kraniet. Det er beviser for at kombinert bruk av stråling av kraniet sammen med intratekal bruk av metotreksat øker forekomsten av leukoencefalopati (se også pkt. 4.8).

Det er også rapportert leukoencefalopati hos pasienter som fikk metotreksat oralt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter som har fått metotreksat, hovedsakelig i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. PML kan være fatalt og bør overveies i differensialdiagnostikken hos immunsupprimerte pasienter med nyoppståtte eller forverrede nevrologiske symptomer.

Etter **intratekal administrering** av metotreksat må pasienter overvåkes med hensyn til tegn på nevrotoksisitet (CNS-skade, meningeal irritasjon, forbigående eller permanent paralyse, encefalopati).

Tilfeller av alvorlige nevrologiske bivirkninger, fra hodepine til paralyse, koma og slag-lignende episoder, ble hovedsakelig observert hos ungdommer og unge voksne som fikk metotreksat **intratekalt i kombinasjon med i.v. cytarabin**.

Under høydosebehandling med metotreksat ble det observert et forbigående **akutt nevrologisk syndrom** som kan manifesteres blant annet som atferdsavvik, fokale sensomotoriske symptomer (inkludert forbigående blindhet) og unormale reflekser. Den nøyaktige årsaken er ikke kjent.

Lungefunksjon

Det skal utvises særlig forsiktighet hos pasienter med **nedsatt lungefunksjon**.

Lungekomplikasjoner, pleuraeffusjon, alveolitt og pneumonitt med symptomer som tørrhoste, feber, sykdomsfølelse, hoste, brystmerter, dyspné, hypoksemi og infiltrater på røntgen av thorax eller ikke-spesifikk pneumoni som forekommer under metotreksatbehandling kan være tegn på potensielt farlig skade med mulig dødelig utfall. Lungebiopsi ga ulike funn (f.eks. interstitielt ødem, mononukleære infiltrater, ikke-kaseøse granulomer). Hvis det er mistanke om disse komplikasjonene, skal behandlingen med metotreksat avbrytes umiddelbart og det er nødvendig med en nøye undersøkelse, bl.a. for å kunne utelukke infeksjoner og tumorer. Lungesykdommer som er induert av metotreksat kan oppstå akutt når som helst under behandlingen, var ikke alltid fullstendig reversibel og er rapportert allerede ved lave doser på 7,5 mg/uke.

I tillegg har pulmonal alveolær blødning blitt rapportert når metotreksat har blitt brukt ved revmatologiske og relaterte indikasjoner. Denne bivirkningen kan også være relatert til vaskulitt og annen komorbiditet. Hvis pulmonal alveolær blødning mistenkes, bør umiddelbare undersøkelser vurderes for å bekrefte denne diagnosen.

Hud- og underhudsvev

Forekomsten av alvorlige, noen ganger dødelige **hudreaksjoner** som f.eks. Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) etter administrasjon av enkelt doser eller kontinuerlig administrasjon av metotreksat er rapportert.

Fotosensibilitet

Fotosensibilitet manifestert ved en overdrevet solforbrenningsreaksjon er observert hos noen personer som tar metotreksat (se pkt. 4.8). Eksponering for intense sol- eller UV-stråler bør unngås med mindre det er medisinsk indisert. Pasienter bør bruke tilstrekkelig solbeskyttelse for å beskytte seg mot intenst sollys.

Psoriasislesjoner kan forverres på grunn av UV-stråling under samtidig behandling med metotreksat. Dermatitt og solbrenthet på grunn av stråling kan komme igjen under bruk av metotreksat (såkalt "recall"-reaksjon).

Forstyrrelser i immunsystemet

Under behandling med metotreksat kan det forekomme **opportunistiske infeksjoner**, inkludert *pneumocystis-jirovecii-pneumoni*, som kan ha et dødelig forløp.

Hvis en pasient oppviser lungesyntomer, skal muligheten for *pneumocystis-jirovecii-pneumoni* tas med i vurderingen.

På bakgrunn av metotreksats mulige effekter på immunsystemet, kan forbindelsen gi falske vaksine- og prøveresultater (immunologiske prosedyrer for måling av immunreaksjonen). Vaksinasjoner under behandling med metotreksat kan være ineffektive.

På grunn av økt infeksjonsrisiko, skal **levende vaksiner** ikke brukes under behandling med metotreksat.

Neoplasmer

Hos pasienter med hurtigvoksende tumorer, kan metotreksat i likhet med andre cytostatiske legemidler, indusere et **tumorlysesyndrom**. Siktsmessige støttende og farmakologiske tiltak kan forebygge eller redusere disse komplikasjonene.

Forekomst av **maligne lymfomer** er i sjeldne tilfeller rapportert under bruk av lavdose metotreksat; de forsvant i noen tilfeller etter at metotreksat ble seponert. Hvis lymfomer oppstår, bør behandling med metotreksat derfor avsluttes først, og bare dersom lymfomet ikke forsvinner, bør egnet behandling igangsettes. En økt forekomst av lymfomer under behandling med metotreksat kunne ikke påvises i en nyere studie.

Bruken av høydoseregimer til behandling av neoplastiske sykdommer utenfor godkjente indikasjoner er undersøkende, det er ikke dokumentert noen terapeutisk fordel.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Strålebehandling med samtidig bruk av metotreksat kan øke risikoen for nekrose av bløtvev og skjelett.

Tilskudd av folsyre

Tilstander med **folatmangel** kan øke toksisiteten av metotreksat (se pkt. 4.5).

Anbefalte oppfølgingskontroller og sikkerhetstiltak

Følgende undersøkelser bør utføres **før behandling**: komplett blodstatus med differensial blodtelling, leverenzymene (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), bilirubin, serumalbumin, renal retensjonstest (med kreatininclearance hvis nødvendig), hepatittserologi (A, B, C), utelukking av tuberkulose samt røntgen av thorax hvis nødvendig. Lungefunksjonstester kan være fordelaktige dersom man mistenker en lungesykdom (f.eks. interstitiell pneumoni) eller hvis relevante referanseverdier foreligger fra første undersøkelse.

Regelmessig **overvåking av serumnivåer av metotreksat** er nødvendig, avhengig av dose eller anvendt behandlingsprotokoll, særlig under og etter høydosebehandling med metotreksat (se også pkt. 4.9). Med disse tiltakene kan toksisiteten og mulig mortalitet med metotreksatbehandling bli betydelig redusert.

Pasienter som lider av pleuraeffusjon, ascites, okklusjon i mage-tarm-kanalen, foregående cisplatinbehandling, dehydrering, redusert pH i urinen eller nedsatt nyrefunksjon, har særlig risiko for å utvikle forhøyede nivåer av metotreksat eller forsinket reduksjon av metotreksatnivået; de må overvåkes spesielt nøye.

Noen pasienter kan også ha forsinket utskillelse av metotreksat selv uten de nevnte åpenbare årsakene. Det er viktig å identifisere disse pasientene innen 48 timer etter behandling, ellers kan toksisiteten med metotreksat være irreversibel.

Redningsterapi med kalsiumfolinat skal utføres etter behandling med metotreksat med doser på mer enn 100 mg/m² kroppsoverflate. Avhengig av nivået på metotreksatdosen og varigheten av infusjonen, er det nødvendig med ulike doser med kalsiumfolinat for å beskytte normal vevsfornyelse mot alvorlige toksiske bivirkninger.

En adekvat redningsterapi med kalsiumfolinat må initieres i løpet av 42 til 48 timer etter behandling med metotreksat. Metotreksatnivåene må overvåkes minst etter 24, 48 og 72 timer og fortsettes, hvis nødvendig, for å fastsette hvor lenge redningsterapi med kalsiumfolinat må fortsette.

Under behandling med metotreksat skal **blodstatus**, inkludert trombocytter og leukocytter **overvåkes kontinuerlig** (daglig opptil én gang i uken).

Før kombinasjonsbehandling med høydose metotreksat, skal leukocyt- og trombocytallene være høyere enn minimumsverdiene som er oppgitt i den relevante behandlingsprotokollen (leukocytter 1000 til 1500/μl, trombocytter 50 000 til 100 000/μl).

Nadir for sirkulerende leukocytter, nøytrofiler og trombocytter forekommer vanligvis mellom 5 og 13 dager etter en i.v. administrasjon av metotreksat (med retur til normalverdier etter 14 til 28 dager). Leukocytter og nøytrofiler kan av og til vise to fall, det første oppstår etter 4 til 7 dager og et nytt nadir etter 12 til 21 dager, etterfulgt av retur til normalverdier.

Funksjonstester av lever og nyrer samt **urinprøve** bør utføres med jevne mellomrom.

Forbigående **økninger av transaminaser** til 2-3 ganger det normale er observert hos 13 til 20 % av pasienter som behandles med metotreksat. Dette er vanligvis ingen grunn til å endre behandlingsskjemaet. Vedvarende anomalier av leverrelaterte enzymer og/eller reduksjon i serumalbumin kan imidlertid være et tegn på alvorlig hepatotoksisitet. Hvis forhøyde leverenzymer vedvarer, bør dosereduksjon eller ytterligere pauser i behandlingen vurderes. Hos pasienter med langvarig svekket leverfunksjon, bør metotreksat i alle tilfeller seponeres. Enzymdiagnostikk gir ingen pålitelig prediksjon av utviklingen av en morfologisk påvisbar hepatotoksisitet, dvs. selv i tilfelle av normale transaminaser kan hepatisk fibrose (som bare kan identifiseres histologisk) eller, enda sjeldnere, også levercirrhose være til stede.

Overvåking av kreatinin, urea og elektrolytter anbefales på dagene 2 og 3, spesielt ved høydosebehandling med metotreksat, for tidlig diagnostisering av en overhengende forstyrrelse av utskillelsen av metotreksat.

Hvis det er bevis for **nedsatt nyrefunksjon** (f.eks. alvorlige bivirkninger ved tidligere metotreksatbehandling eller urinveisobstruksjon), skal kreatininclearance fastslås. Høydosebehandling med metotreksat skal kun utføres dersom kreatininclearance er innenfor normalområdet.

Dersom kreatininverdien er forhøyet, bør dosen reduseres; for serumkreatininverdier over 2 mg/dl bør det ikke utføres behandling med metotreksat. I tilfelle av borderline nyrefunksjon (f.eks. ved høy alder) bør overvåkingen være nøye. Dette gjelder særlig hvis det blir gitt andre legemidler som kan svekke utskillelsen av metotreksat, forårsake nefrotoksisitet (f.eks. ikke-steroidale antiinflammatoriske midler) eller føre til hematopoietiske forstyrrelser.

Urinutskillelse og pH-verdi på urinen skal overvåkes under infusjon av metotreksat. For å redusere nefrotoksisitet og som profylakse mot nyresvikt, er **tilstrekkelig væsketilførsel og alkalisering av urinen** (pH ≥ 7 i urinen) absolutt nødvendig som del av behandlingen med høydose metotreksat.

Munnhulen og svelget skal undersøkes daglig for slimhinneforandringer.

Særlig nøye overvåking av pasienten er påkrevet før intensiv strålebehandling, redusert allmenntilstand samt lav eller høy alder.

Hyppigere kontroller kan bli nødvendig ved igangsetting av behandling, doseendring eller i en fase som innebærer en økt risiko for forhøyede nivåer av metotreksat (f.eks. dehydrering, nedsatt nyrefunksjon, ytterligere eller økt dose av samtidige legemidler som ikke-steroid antirevmatiske midler)

Fertilitet

Nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenoré hos mennesker er rapportert under behandling og i en kort periode etter seponering av metotreksatbehandling, noe som påvirker spermatogenese og oogenese i behandlingsperioden – virkninger som synes å være reversible ved seponering av behandlingen.

Teratogenisitet – Reproduksjonsrisiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjon, spontanabort og medfødte misdannelser skal derfor drøftes med kvinnelige pasienter i fertil alder (se pkt. 4.6). Ved ikke-onkologiske indikasjoner må graviditet avkrefte før Ebetrex brukes. Hvis kvinner i fertil alder behandles, må sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst seks måneder etterpå.

Se pkt. 4.6 for prevensjonsråd for menn.

Bruk hos barn og ungdom

Særlig forsiktighet er påkrevet ved bruk av metotreksat hos barn. Behandling bør følge behandlingsprotokollene som er utviklet spesielt for barn.

Hos **pediatriske pasienter med akutt lymfatisk leukemi (ALL)** kan alvorlig nevrotoksisitet oppstå etter behandling med intravenøs metotreksat (1 g/m² kroppsoverflate) som vanligvis manifesteres som generalisert eller fokalt epileptisk anfall.

Leukoencefalopati og/eller mikroangiopatiske forkalkninger ble vanligvis observert hos symptomatiske pasienter ved diagnostiske avbildningsundersøkelser.

Bruk hos eldre pasienter

Særlig forsiktighet er også påkrevet hos pasienter i høy alder. Pasientene bør undersøkes med korte mellomrom for tidlige tegn på toksisitet. Se også pkt. 4.2 “Eldre pasienter”.

Dette legemidlet inneholder 0,43 mmol (eller 9,7 mg) natrium per ml.

Dette legemidlet inneholder 48,5 mg natrium pr. 5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 2,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 97 mg natrium pr. 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 4,85 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 485 mg natrium pr. 50 ml hetteglass. Dette tilsvarer 24,25 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Ebetrex 50 ml hetteglass anses å inneholde mye natrium. Dette skal tas med i vurderingen hos personer på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

L-asparaginase antagoniserer effektene av metotreksat ved samtidig administrasjon med metotreksat.

Kolestyramin kan øke den ikke-renale eliminasjonen av metotreksat ved å avbryte den enterohepatiske sirkulasjonen.

Samtidig administrasjon av **erytrocyttkonsentrater** og metotreksat krever særlig overvåking av pasienten. Hos pasienter som får blodtransfusjoner etter infusjoner med metotreksat i løpet av 24 timer, kan det oppstå økt toksisitet på grunn av forlengede høye konsentrasjoner av metotreksat i serum.

Samtidig bruk av **legemidler som forårsaker folatmangel** (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol) kan føre til økt toksisitet med metotreksat. Særlig forsiktighet er derfor påkrevet ved allerede eksisterende mangel på folsyre.

På en annen side kan samtidig administrasjon av **legemidler som inneholder folsyre og vitaminpreparater som inneholder folsyre eller deres derivater** redusere effekten av metotreksat. **Høydose kalsiumfolinat** kan redusere effekten av metotreksat administrert intratekalt.

Hepatotoksitet med metotreksat kan øke ved vanlig inntak av alkohol eller administrasjon av andre hepatotoksiske legemidler, f.eks. azatioprin, leflunomid, retinoider og sulfasalazin. Pasienter som tar hepatotoksiske legemidler i tillegg bør overvåkes nøye. Alkoholinntak bør unngås under behandling med metotreksat.

I isolerte tilfeller førte **kortikosteroider** til disseminert herpes zoster hos pasienter med herpes zoster eller postherpetisk nevralgi ved bruk sammen med metotreksat.

Kombinasjonsbehandling med metotreksat og **leflunomid** kan øke risikoen for pancytopeni.

Samtidig bruk av **merkaptopurin** og metotreksat kan øke plasmanivået av merkaptopurin, slik at dosejustering kan være nødvendig ved samtidig bruk.

Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) bør ikke administreres før eller under *høydosebehandling med metotreksat*. Samtidig bruk av NSAIDs og høydose metotreksat førte til forhøyede og vedvarende serumnivåer av metotreksat, og dette medførte dødsfall på grunn av alvorlig hematologisk (benmargssuppresjon og aplastisk anemi) og gastrointestinal toksisitet.

I dyrestudien førte NSAIDs, inkludert salisylsyre, til en reduksjon av tubulær sekresjon av metotreksat og således til en økning av toksisiteten på grunn av forhøyede nivåer av metotreksat. Derfor skal *NSAIDs og lavdose metotreksat* bare brukes sammen med forsiktighet.

Dersom det foreligger risikofaktorer, f.eks. borderline nyrefunksjon, er samtidig bruk av NSAIDs og metotreksat ikke anbefalt.

Kombinert bruk av metotreksat med DMARDs (f.eks. gullsalter, penicillamin, hydroksyklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) er ikke studert og en økning av toksisiteten med metotreksat kan ikke utelukkes.

Perorale antibiotika som tetrasykliner, kloramfenikol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan redusere absorpsjonen av metotreksat i tarmen eller forstyrre den enterohepatiske sirkulasjon ved å hemme tarmfloraen og metabolismen av metotreksat av bakterier.

Penicilliner og sulfonamider kan redusere renal clearance av metotreksat i enkelttilfeller slik at forhøyede serumkonsentrasjoner av metotreksat med samtidig hematologisk og gastrointestinal toksisitet kan oppstå.

Tubulær sekresjon i nyrene blir redusert av **ciprofloksacin**; bruk av metotreksat sammen med dette legemidlet bør overvåkes nøye.

En reduksjon av plasmanivåene av **fenytoin** er observert hos pasienter med akutt lymfocytisk leukemi under induksjonsbehandling, som i tillegg til prednison, vinkristin og 6-merkaptopurin også inneholdt høydose metotreksat med kalsiumfolinat redningsterapi.

Pyrimetamin eller ko-trimoksazol som brukes i kombinasjon med metotreksat kan forårsake pancytopeni, antagelig ved tilleggshemming av dihydrofolatreduktase på grunn av disse stoffene og metotreksat (interaksjoner mellom sulfonamider og metotreksat, se ovenfor).

Administrasjon av **prokarbazin** under høydose metotreksatbehandling øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig administrasjon av **protonpumpehemmere** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan føre til en forsinket eller hemmet renal eliminasjon av metotreksat og således gi en indirekte doseøkning.

Samtidig bruk av protonpumpehemmere og høydose metotreksat bør derfor unngås, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig intratekal bruk av metotreksat og i.v. **cytarabin** kan øke risikoen for alvorlige nevrologiske bivirkninger, fra hodepine til paralyse, koma og slag-lignende episoder.

Metotreksat kan redusere clearance av **teofyllin**. Vanlig bestemmelse av plasmanivået av teofyllin er derfor nødvendig ved samtidig bruk av metotreksat.

Følgende legemidler kan øke biotilgjengeligheten til metotreksat (indirekte doseøkning) og øke toksisiteten på grunn av **fortrengningen av metotreksat fra bindingen til plasmaproteiner**: amidopyrinderivater, para-aminobenzoylsyre, barbiturater, doksorubicin, orale antikonseptiva, fenylbutazon, fenytoin, probenecid, salicylater, sulfonamider, tetrasykliner, beroligende midler, sulfonylurea-forbindelser, penicilliner, pristnamycin og kloramfenikol. Samtidig bruk med metotreksat bør derfor nøye overvåkes.

Følgende legemidler kan forårsake en **reduksjon av tubulær sekresjon** og følgelig øke toksisiteten av metotreksat, særlig i lavdoseområdet: para-amino-hippursyre, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, probenecid, salicylater, sulfonamider og andre svake organiske syrer. Samtidig bruk med metotreksat bør derfor nøye overvåkes.

Nefrotoksitet kan **øke** med kombinasjonen av høydose metotreksat med et potensielt nefrotoksisk kjemoterapeutisk middel (f.eks. cisplatin).

Under **(pre-) behandling med legemidler som kan gi mulige bivirkninger som rammer benmargen** (f.eks. amidopyrinderivater, kloramfenikol, fenytoin, pyrimetamin, sulfonamider, trimetoprim-sulfametoksazol, cytostatika), er muligheten for alvorlige hematopoietiske lidelser på grunn av behandling med metotreksat overhengende.

Samtidig administrasjon av metamizol og metotreksat kan øke den hematotoksiske effekten av metotreksat, særlig hos eldre. Derfor bør samtidig administrering unngås.

Benmargssuppresjon og redusert folatnivå er blitt beskrevet ved samtidig administrering av triamteren og metotreksat.

Levende vaksiner bør ikke brukes under behandling med metotreksat (se pkt. 4.4).

Det er rapportert at samtidig administrasjon av **levetiracetam** og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonen av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som behandles med disse to legemidlene samtidig.

Bruken av nitrogenoksid potenserer effekten av metotreksat på folsyremetabolismen og gir dermed økt toksisitet, som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt og ved intratekal administrasjon økte alvorlig, uforutsigbar nevrotoksitet. Selv om denne virkningen kan reduseres ved administrasjon av kalsiumfolinat, bør samtidig bruk av nitrogenoksid og metotreksat unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Metotreksat er kontraindisert ved graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.3). Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og i opptil seks måneder etterpå, skal det gis medisinske råd angående risikoen for skadelige virkninger på barnet assosiert med behandling og det bør utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte normal fosterutvikling. I dyrestudier har metotreksat vist reproduksjonstoksitet, spesielt i første trimester (se pkt. 5.3). Det er vist at metotreksat er teratogen hos mennesker, det er rapportert føtal død, spontanabort og/eller kongenitale abnormaliteter (f.eks. kraniofaciale, kardiovaskulære, i sentralnervesystemet og i ekstremiteter).

Metotreksat er et kraftig teratogen for mennesker ved eksponering under graviditet, med en økt risiko for spontanaborter, intrauterin vekstbegrensning og medfødte misdannelser.

- Spontanabort har blitt rapportert hos 42,5 % av gravide kvinner eksponert for behandling med lav dose av metotreksat (mindre enn 30 mg/uke), sammenlignet med en rapportert hyppighet på 22,5 % hos pasienter med samme sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.
- Store fødselsdefekter forekom i 6,6 % av levendefødsler hos kvinner eksponert for behandling med lav dose av metotreksat (mindre enn 30 mg/uke) under graviditet, sammenlignet med ca. 4 % av levendefødsler hos pasienter med samme sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det er utilstrekkelig data tilgjengelig om metotrekstateksponering under graviditet som er større enn 30 mg/uke, men større hyppighet av spontanaborter og medfødte misdannelser forventes, spesielt ved doser som ofte brukes ved onkologiske indikasjoner.

Når metotreksat ble seponert før unnfangelse, ble det rapportert om normale graviditeter.

Ved bruk ved onkologiske indikasjoner skal metotreksat ikke administreres under graviditet, spesielt ikke under første trimester av graviditeten. I hvert enkelttilfelle må nytteverdien veies mot den mulige risikoen for fosteret. Hvis legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar metotreksat, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos kvinner

Kvinner må ikke bli gravide under metotreksatbehandling, og sikker prevensjon må brukes under behandling med metotreksat og i minst 6 måneder etterpå (se pkt. 4.4). Før behandlingen settes i gang må kvinner som kan bli gravide, informeres om risikoen for misdannelser assosiert med metotreksat, og eventuell eksisterende graviditet må avkrefte ved å utføre passende tiltak, for eksempel en graviditetstest. Under behandlingen må det tas graviditetstester når det er klinisk nødvendig (f.eks. etter eventuelle perioder uten prevensjon). Kvinnelige pasienter som kan bli gravide, må veiledes i måter å forhindre og planlegge graviditet på.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat er tilstede i sæd. Metotreksat har vist seg å være gentoksisk i dyrestudier på en slik måte at risikoen for gentoksiske effekter på sædceller ikke kan utelukkes fullstendig. Begrenset klinisk dokumentasjon indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter paternal eksponering for lave doser metotreksat (mindre enn 30 mg/uke). Når det gjelder høyere doser, finnes det ikke nok data til å estimere risikoene for misdannelser eller spontanabort etter paternal eksponering.

Som et sikkerhetstiltak anbefales det at seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere bruker sikker prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 3 måneder etter seponering av metotreksat. Menn bør ikke donere sæd under behandling eller i 3 måneder etter at metotreksat er seponert.

Amming:

Siden metotreksat går over i morsmelk og kan ha toksiske effekter på diende spedbarn, er amming kontraindisert under behandling (se pkt. 4.3). Dersom behandling med metotreksat er svært viktig under amming, må ammingen opphøre før behandlingen påbegynnes.

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenese og oogenese og kan redusere fertilitet. Hos mennesker har det blitt rapportert at metotreksat forårsaker oligospermi, menstruasjonsdysfunksjon og amenoré. Disse effektene ser ut til å være reversible i de fleste tilfeller etter at behandlingen blir seponert. Ved onkologiske indikasjoner rådes kvinner som planlegger å bli gravide, til å søke råd hos et genetisk rådgivningssenter, hvis mulig allerede før igangsettingen av behandling, og menn bør søke råd med hensyn til muligheten for å konservere sæd før behandlingen igangsettes fordi metotreksat kan være gentoksisk ved høyere doser (se pkt. 4.4.).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden sentralnervøse bivirkninger som fatigue og vertigo kan forekomme under metotreksatbehandling, kan evnen til å kjøre bil og/eller betjene maskiner i enkelte tilfeller være svekket. Dette gjelder spesielt i forbindelse med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger er vanligvis avhengig av dosen og varigheten av behandlingen med metotreksat. Siden alvorlige bivirkninger kan oppstå selv ved lave doser og når som helst under behandling, er det svært viktig at legen overvåker pasienten hyppig og regelmessig. De fleste bivirkningene er reversible dersom de diagnostiseres tidlig. Noen av de alvorlige bivirkningene som er listet opp nedenfor kan imidlertid føre til plutselig død i svært sjeldne tilfeller.

Dersom bivirkninger oppstår, bør dosen reduseres eller behandlingen avbrytes, avhengig av alvorlighetsgrad og intensitet, og hensiktsmessige tiltak bør iverksettes (se pkt. 4.9). Dersom behandlingen med metotreksat gjenopptas, skal det skje med forsiktighet, etter nøye vurdering av behovet for behandling og med økt oppmerksomhet på mulig residiverende toksisitet.

Myelosuppresjon og mukositt er vanligvis de dosebegrensende toksiske effektene. Alvorlighetsgraden er avhengig av dosen, modus og varigheten av bruken av metotreksat. Mukositt opptrer ca. 3 til 7 dager etter bruk av metotreksat, leukopeni og trombopeni oppstår 5 til 13 dager etter bruk av metotreksat. Myelosuppresjon og mukositt er vanligvis reversible innen 14 dager hos pasienter med uforstyrrede eliminasjonsmekanismer.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er trombocytopeni, leukopeni, hodepine, vertigo, hoste, tap av appetitt, diaré, magesmerter, kvalme, oppkast, ulcerøs stomatitt (særlig i løpet av de første 24–48 timene etter administrasjon av metotreksat), økning i leverenzymene og bilirubin, alopeci, redusert kreatininclearance, fatigue og sykdomsfølelse.

Ulcerøs stomatitt er vanligvis det første tegnet på toksisitet.

Frekvensene i denne tabellen er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Nærmere opplysninger er oppgitt etter tabellen.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Etter intramuskulær administrering av metotreksat kan det av og til forekomme lokale bivirkninger (brennende fornemmelse) eller skade (dannelse av steril abscess, nedbrytning av fettvev) på injeksjonsstedet.

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Herpes zoster	Opportunistiske infeksjoner som kan være dødelige	Sepsis (inkludert dødelig sepsis).	Herpes simplex, hepatitt, cryptococcose, histoplasmose, cytomegalovirus-infeksjoner (inkludert pneumoni), disseminert herpes simplex, nocardiose, pneumocystis-jirovecii-pneumoni*	Pneumoni, reaktivering av hepatitt B-infeksjon, forverring av hepatitt C-infeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypyper)			Maligne lymfomer*		Tumorlysesyndrom*	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Trombocytopeni, leukopeni,	Anemi, pancytopeni, myelosuppresjon, agranulocytose		Megaloblastisk anemi	Aplastisk anemi, eosinofili, nøytropeni, lymfadenopati (delvis reversibel), lymfoproliferative sykdommer (se "beskrivelse" nedenfor) (delvis reversible)	
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergiske reaksjoner til anafylaktisk sjokk, immunsuppresjon		Hypogammaglobulinemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Diabetes mellitus			
Psykiatriske lidelser			Depresjon	Stemningssvingninger, forbigående persepsjonsforstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, vertigo	Døsighet, parestesi	Hemiparese, forvirring, anfall (i tilfelle av parenteral bruk)	Parese, taleforstyrrelser inkludert dysartri og afasi, myelopati	Myasteni og smerte i ekstremitetene, endret smaksoppfatning (metallisk smak),	Nevrotoksitet, araknoiditt, paraplegi, stupor, ataksi,

				(etter spinal administrasjon)	akutt aseptisk meningitt, miningisme (paralyse, oppkast), kranialt nervesyndrom	demens, trykkøkning i cerebrospinalvæsken. Intravenøs administrasjon av metotreksat kan også føre til akutt encefalitt og encefalopati som fører til død.
Øyesykdommer		Konjunktivitt		Svekket syn (delvis alvorlig), alvorlig retinal venetrombose	Periorbitalt ødem, blefarit, epifora og fotofobi, forbigående blindhet, synstap	
Hjertesykdommer					Perikarditt, perikardial tamponade, perikardial effusjon	
Karsykdommer			Vaskulitt, allergisk vaskulitt	Hypotensjon, tromboemboliske hendelser (inkludert arteriell og cerebral trombose, tromboflebitt, dyp venetrombose		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Hoste	Lungekomplikasjoner på grunn av interstitiell alveolitt/pneumonitt og relaterte dødsfall (uavhengig av dose og varigheten av metotreksatbehandling).	Lungefibrose, pleuraeffusjon	Faryngitt, pustestans, lungeemboli	Kronisk interstitiell lungesykdom, astma-bronkiale-lignende reaksjoner med hoste, dyspné og patologiske resultater på lungefunksjonstest	Brystsmertor, hypoksi
Gastro-intestinale sykdommer*	Redusert appetitt, diaré (spesielt de første 24-48 timer		Sår og blødninger i mage/tarm, pankreatitt	Enteritt gingivitt, melena	Hematemese	Ikke-infeksiøs peritonitt, tarmperforasjon, glossitt

	etter administrering av metotreksat), magesmerter, kvalme, oppkast, ulcerøs stomatitt (spesielt de første 24-48 timer etter administrasjon av metotreksat).					
Sykdommer i lever og galleveier	Økt nivå av leverenzymmer (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalisk fosfatase og bilirubin).		Hepatotoksisitet, hepatisk steatose, kronisk leverfibrose og cirrhose, redusert serumalbumin..	Akutt hepatitt	Akutt levernekrose, akutt leverdegenerasjon, leversvikt	
Hud- og underhudssykdommer*	Alopesi	Eksantem, erytem, kløe, sårdannelse i huden	Stevens-Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) som alvorlig toksisk fenomen; herpetiforme huderupsjoner, urtikaria, økt pigmentering av huden, nodulose, forstyrret sårtilheling, fotosensitivitetsreaksjoner	Akne, petekkier, ekkymose, erythema multiforme, erytemøse utslett, økt pigmentering av neglene, onykolyse	Furunkulose, telangiektasi, akutt paronyki	Legemiddelinteraksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), dermatitt, avskalling av hud/eksfoliativ dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi, myalgi, osteoporose	Stressbrudd		Osteonekrose i kjeven (sekundært til lymfoproliferative sykdommer)
Sykdommer i	Redusert		Nefropati,	Hyperurikemi,	Hematuri, proteinuri	

nyre og urinveier	kreatininclearance		nyresvikt, cystitt med ulcerasjon (eventuelt med hematuri), miksjonsforstyrrelser, dysuri, oliguri, anuri.	forhøyede konsentrasjoner av urea og kreatinin i serum, azotemi		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Fødselsmisdannelser	Abort	Fosterdød	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Inflammasjon og sår i vagina	Forbigående oligospermi, forbigående menstruasjonsforstyrrelser	Svekket ovogenese/spermatogenese*, infertilitet*, forstyrrelser av menstruasjonssyklus, redusert libido, impotens, vaginal utflod, gynekomasti	Urogenital dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue, sykdomsfølelse		Pyreksi			Frysninger

*For ytterligere informasjon om disse bivirkningene, se pkt. 4.4

Bivirkninger under intratekal bruk av metotreksat

CNS-toksisitet som kan forekomme etter intratekal bruk av metotreksat kan vise seg på forskjellige måter:

- Akutt kjemisk araknoiditt (inflammasjon i den araknoide membranen) som viser seg ved hodepine, dorsalgi, nakkestivhet og feber
- subakutt myelopati kjennetegnet f.eks. av paraparese/paraplegi (som involverer én eller flere røtter til spinalnerven)
- kronisk leukoencefalopati som viser seg som forvirring, irritabilitet, søvnløshet, ataksi, demens, anfall og koma. Denne CNS-toksisiteten kan utvikle seg videre og føre til død.

Det er beviser for at kombinert bruk av stråling av kraniet og intratekal metotreksat øker forekomsten av leukoencefalopati. Etter intratekal administrasjon av metotreksat bør mulige tegn på nevrotoksisitet (meningeal irritasjon, forbigående eller permanent paralyse, encefalopati) kontrolleres nøye.

Intratekal og intravenøs administrasjon av metotreksat kan også føre til akutt encefalitt og akutt encefalopati som fører til død.

Det finnes rapporter om pasienter med periventrikulært CNS-lymfom som utviklet cerebral herniering etter intratekal behandling med metotreksat.

Bivirkninger under intramuskulær bruk av metotreksat

Etter **intramuskulær bruk** av metotreksat kan **lokale bivirkninger** (brennende følelse) eller skade (steril dannelse av abscess, destruksjon av fettvev) oppstå på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på en overdose

Erfaring etter markedsføring har vist at overdosering med metotreksat vanligvis har forekommet ved peroral bruk, men også ved intravenøs, intramuskulær eller intratekal bruk. I henhold til rapportene om peroral overdosering, ble den ukentlige dosen utilsiktet tatt daglig (som en dose eller fordelt på flere doser).

Symptomene etter henholdsvis oral eller intravenøs overdosering påvirker hovedsakelig det hematopoietiske og gastrointestinale systemet. F.eks. leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, nøytropeni, myelosuppresjon, mukositt, stomatitt, munnsår, kvalme, oppkast samt gastrointestinale sår og blødninger forekom. I noen tilfeller var det ingen tegn på forgiftning.

Det er også rapporter om dødsfall som følge av en overdose. I disse tilfellene ble også sepsis, septisk sjokk, nyresvikt og aplastisk anemi rapportert.

Terapeutiske tiltak i tilfelle av overdosering

For forebygging og behandling av toksiske effekter er kalsiumfolinat tilgjengelig som spesifikk antidot.

a) Forebygging

Med metotreksatdoser fra og med 100 mg/m² kroppsoverflate skal denne behandlingen etterfølges av administrasjon av kalsiumfolinat. For dosering og varighet av bruken av kalsiumfolinat som antidot henvises det til spesifikk ekspertlitteratur.

b) Behandling

Behandling av forgiftningssymptomer ved behandling med lavdose metotreksat (enkeltdose < 100 mg/m² kroppsoverflate) som kan tilskrives mangel på tetrahydrofolsyre: Øyeblikkelig 6–12 mg kalsiumfolinat i.v. eller i.m. etterfulgt av den samme dosen flere ganger (minst 4 ganger) hver 3. til 6. time.

For intensivert redningsterapi med kalsiumfolinat ved forsinket utskillelse av metotreksat under behandling med metotreksat i middelshøye og høye doser henvises det til spesifikk ekspertlitteratur.

Effekten av kalsiumfolinat avtar med økende intervall mellom administrering av metotreksat og bruk av kalsiumfolinat. For å fastslå den optimale dosen og varigheten av administrasjonen av kalsiumfolinat, er det nødvendig med overvåking av serumnivåene av metotreksat.

I tilfelle av en massiv overdosering kan hydrering og alkalisering av urinen være nødvendig for å unngå utfelling av metotreksat og/eller metabolitter i nyretubuli.

Hvis forgiftningen er forårsaket av betydelig forsinket eliminasjon (serumnivåer av metotreksat), f.eks. som følge av akutt nyreinsuffisiens, kan hemodialyse og/eller hemoperfusjon tas med i vurderingen. En effektiv clearance av metotreksat ble oppnådd gjennom en akutt hemodialyse med et høyfluks dialyseapparat. Verken standard hemodialyse eller peritonealdialyse har vist seg å øke eliminasjonen av metotreksat.

Utilsiktet intratekal overdosering kan kreve intensive systemiske mottiltak:

Høy **systemisk – ikke intratekal!** – administrasjon av kalsiumfolinat, alkalisering av diurese, rask drenering av cerebrospinalvæsken og ventrikulo-lumbar perfusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimetabolitter, Folsyreanaloger, ATC-kode: L01B A01

Metotreksat er en folsyreantagonist som tilhører klassen av cytotoksiske midler som kalles antimetabolitter. Det virker via kompetitiv hemming av enzymet dihydrofolatreduktase og hemmer derved DNA-syntesen. Dessuten har legemidlet immunsuppressive og antiinflammatoriske effekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Metotreksat absorberes fra gastrointestinalkanalen etter peroral administrering. Ved administrering i lave doser (7,5 mg/m² til 80 mg/m² kroppsoverflate) har metotreksat en gjennomsnittlig biotilgjengelighet på omtrent 70 %, men det kan forekomme betydelige variasjoner individuelt og fra pasient til pasient (25-100 %). Maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av 1-2 timer. Det er vist at biotilgjengeligheten er omtrent den samme ved subkutan, intravenøs og intramuskulær administrering. Bindingsgraden av metotreksat til serumproteiner er omtrent 50 %. Etter distribusjon til kroppsvev kan man finne høye konsentrasjoner av metotreksat, spesielt i lever, nyrer og milt i form av polyglutamater, som kan forbli høye i uker eller måneder. Ved administrering av lave doser går metotreksat i liten grad over i vevsvæsken. Ved høye doser (300 mg/kg kroppsvekt) har man målt konsentrasjoner mellom 4 og 7 µg/ml i vevsvæsken. Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 6-7 timer, med betydelige variasjoner (3-17 timer). Halveringstiden kan være 4 ganger lenger enn normalt hos pasienter med et tredje kompartiment (pleural effusjon, ascites). Omtrent 10 % av den administrerte metotreksatdosen blir metabolisert i leveren. Hovedmetabolitten er 7-hydroksymetotreksat.

Metotreksat utskilles hovedsakelig som uendret forbindelse, primært via glomerulær filtrasjon i nyrene samt ved aktiv utskillelse via proksimale tubuli. Omtrent 5-20 % av metotreksatdosen og 1-5 % av 7-hydroksymetotreksat-metabolitten elimineres via gallen. Det foreligger betydelig enterohepatisk sirkulasjon.

Ved nyreinsuffisiens er eliminasjonstiden vesentlig forlenget. Det er ikke kjent hvorvidt leverinsuffisiens medfører nedsatt eliminasjon.

Metotreksat passerer placentabarrieren hos rotter og aper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Studier av kronisk toksisitet hos mus, rotter og hunder viste toksiske effekter i form av gastrointestinale lesjoner, myelosuppressjon og levertoksisitet.

Mutagenitet og karsinogenitet

Langtidsstudier med rotter, mus og hamstre ga ingen evidens for at metotreksat er tumorigent. Metotreksat induserer gen- og kromosommutasjoner både *in vitro* og *in vivo*. Det mistenkes at det foreligger en mutagen effekt hos mennesker.

Reproduksjonstoksikologi

Teratogene effekter er observert hos fire arter (rotter, mus, kaniner, katter). Hos rhesusaper forekom ingen misdannelser med relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Sterke oksideringsmidler og syrer. Utfelling eller dannelse av en uklar oppløsning er sett ved kombinasjon med klorpromazinhydroklorid, droperidol, idarubicin, metoklopramidhydroklorid, heparinoppløsning, prednisolonnatriumfosfat og prometazinhydroklorid.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter anbrudd: 24 timer.

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er påvist i 24 timer. Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet benyttes umiddelbart. Dersom preparatet ikke blir brukt umiddelbart, er betingelser for bruk og oppbevaring brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser for legemidlet etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse, støpte hetteglass av glass type 1 i henhold til Ph. Eur.

Ebetrex er tilgjengelig i individuelle pakninger med 1 hetteglass (500 mg / 5 ml, 1000 mg / 10 ml, 5000 mg / 50 ml).

Ebetrex er tilgjengelig i flerpakninger med 5 hetteglass (500 mg / 5 ml, 1000 mg / 10 ml, 5000 mg / 50 ml).

Hetteglassene er lukket med propp belagt med fluorpolymer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Parenterale metotreksatpreparater inneholder ikke antimikrobielle konserveringsmidler. Ikke benyttet oppløsning må derfor kastes.

Parenterale metotreksatpreparater kan fremstilles med følgende intravenøse infusjonsvæsker: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukose, 10 % glukose og Ringer-laktat.

Andre legemidler skal ikke blandes med metotreksat i samme infusjonsbeholder.

Håndtering av cytostatika:

Cytostatika skal håndteres kun av personale med spesialopplæring og skal skje kun på steder som er egnet for dette. Arbeidsflatene skal dekkes med plastbelagt, absorberende papir, som kastes etter bruk.

Beskyttelseshansker og briller skal brukes for å unngå kontakt med hud eller øyne.

Metotreksat medfører ikke blemmer og skal derfor ikke forårsake skade på huden. Dersom forbindelsen skulle komme i kontakt med hud, bør huden likevel skylles med vann umiddelbart. Forbigående svie kan lindres med en mild krem. Dersom det er fare for at store mengder metotreksat er absorbert (uansett absorpsjonsvei), bør behandling med leukovorin igangsettes. Cytostatika skal ikke håndteres av personer som er gravide.

Avfall skal destrueres i henhold til sykehusets standardprosedyrer for cytotoksiske midler og i samsvar med gjeldende lover for kassering av farlig avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6923

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.01.2011
Dato for siste fornyelse: 06.04.2014

10. OPPDATERINGSDATO

13.11.2024