

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methotrexat Accord 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2 ml oppløsning inneholder 50 mg metotreksat.

20 ml oppløsning inneholder 500 mg metotreksat.

40 ml oppløsning inneholder 1000 mg metotreksat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt lymfatisk leukemi, profylakse ved meningeal leukemi, Non-Hodkins lymfom, osteogent sarkom, adjuvant og ved avansert brystkreft, metastatisk eller tilbakevendende kreft i hode og nakke, koriokarsinom og lignende trofoblastiske sykdommer, avansert kreft i urinblæren.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ADVARSLER

Dosen må justeres nøye avhengig av kroppsoverflateområde hvis metotreksat brukes til behandling av **tumorsykdommer**.

Fatale tilfeller med intoksikasjon er rapportert etter administrasjon av **feilberegnete** doser.

Helsepersonell og pasienter bør få fullstendig informasjon om toksiske effekter.

Behandling skal initieres av eller utføres i konsultasjon med en lege med betydelig erfaring innen cytostatisk behandling.

Metotreksat kan administreres intramuskulært, intravenøst, intraartielt eller intratekalt. Dosen beregnes generelt pr. m² kroppsoverflateområde eller kroppsvekt. Doser på over 100 mg metotreksat krever alltid etterfølgende administrasjon av folinsyre (se Kalsiumfolinatbehandling).

Bruks- og doseringsanbefalinger for administrasjon av metotreksat ved ulike indikasjoner varierer betraktelig. Noen normale doseringer som er anvendt ved ulike indikasjoner er angitt nedenfor. Ingen av disse doseringene kan for øyeblikket beskrives som standardbehandling. Siden bruks- og doseringsanbefalingene for behandling med metotreksat ved høye og lave doser varierer, oppgis kun de mest brukte retningslinjene, og de bør kun anses som eksempler. Publiserte protokoller bør konsulteres for dosering og administrasjonsmåte og -sekvens.

Dosering

Metotreksat kan gis som konvensjonell lavdosebehandling, mediumdosebehandling, høydosebehandling og ved intratekal administrasjon.

Konvensjonell lavdosebehandling: 15–50 mg/m² kroppsoverflateområde pr. uke intravenøst eller intramuskulært i én eller flere doser. 40–60 mg/m² kroppsoverflateområde (for kreft i hode og nakke) én gang i uken som intravenøs bolusinjeksjon.

Mediumdosebehandling: Mellom 100 mg/m² til 1000 mg/m² kroppsoverflateområde i enkeltdose. Ved avansert skvamøs epitel- og urinblærekreft, kan medium doser av metotreksat på opptil 100–200 mg/m² brukes. (Se Kalsiumfolinatbehandling).

Høydosebehandling: Ved en rekke maligne sykdommer, herunder malignt lymfom, akutt lymfatisk leukemi, osteogent sarkom og metastatisk koriokarsinom, kan doser på 1000 mg metotreksat eller mer pr. m² kroppsoverflate brukes, administrert i løpet av en 24-timers periode. Administrasjon av folinsyre må starte med 10–15 mg (6–12 mg/m²) gitt 12–24 timer etter oppstart av metotreksatbehandling (for mer informasjon om behandlingsprotokoller, se Kalsiumfolinatbehandling ("Calcium folinate rescue")).

Høye doser kan føre til utfelling av metotreksat eller metabolittene i nyretubuli. Høy væskegjennomstrømning og alkalisering av urinen til pH $\geq 7,0$ via oral eller intravenøs administrasjon av natriumbikarbonat eller acetazolamid i samsvar med individuelle behandlingsprotokollene er anbefalt som et forebyggende tiltak, eller følges gjeldende retningslinjer for å oppnå ønsket urin pH.

Før oppstart av kombinasjonsbehandling som involverer høydosemetotreksat bør leukocyt- og trombocytaltallet være høyere enn de respektive minimumsverdiene (leukocytter 1000 til 1500/mikroliter, trombocytter 50 000 til 100 000/mikroliter). Ved bruk av høydosemetotreksatbehandling må metotreksatkonsentrasjon i serum kontrolleres ved jevne mellomrom. Prøvetakingstidene og maksimumsverdiene for toksiske serumkonsentrasjoner av metotreksat som krever tiltak som økning av kalsiumfolinatdosen eller intravenøs væsketilførsel, kan hentes fra de individuelle behandlingsprotokollene. Som et profylaktisk tiltak mot nefrotoksiske effekter når man benytter et behandlingsregime som involverer høydosemetotreksat kreves intravenøs væsketilførsel og alkalisering av urin. Urinstrømmen og pH-verdien i urinen skal overvåkes i løpet av metotreksatinfusjonen.

Kalsiumfolinatbehandling

Siden doseringsregimet ved kalsiumfolinatbehandling avhenger sterkt av dosering og administrasjonsmåte for medium- eller høydosemetotreksatadministrasjon, bestemmer metotreksatprotokollen doseringsregimet ved kalsiumfolinatbehandling. Det er derfor best å konsultere den anvendte medium- eller høydosemetotreksatprotokollen for dosering og administrasjonsmåte for kalsiumfolinat.

I tillegg til administrasjon av kalsiumfolinat, er tiltak for å sikre omgående utskillelse av metotreksat (oppretholdelse av høyt urinvolum og urinalkalisering) en sentral del av kalsiumfolinatbehandlingen.

Under høydosebehandling skal folinsyre administreres samtidig. Metotreksatskonsentrasjon i serum er en verdifull indikator på hvor lenge folinsyrebehandlingen skal fortsettes. Førtiåtte timer etter oppstart av metotreksatinfusjonen skal det resterende metotreksatnivået måles. Hvis det resterende metotreksatnivået er $< 0,5 \mu\text{mol/l}$, er ytterligere behandling med folinsyre unødvendig.

Nyrefunksjon skal overvåkes ved hjelp av daglige målinger av serumkreatinin. For mer detaljert informasjon kan du se preparatomtalen for kalsiumfolinat. Ved tegn på leukopeni anbefales et midlertidig opphold i metotreksatbehandlingen.

Følgende regimer er kun ment som eksempler.

Voksne

Akutt lymfatisk leukemi (ALL)

Metotreksat benyttes i lave doser innenfor området for kompliserte behandlingsprotokoller for å vedlikeholde remisjon hos voksne med akutt lymfatisk leukemi. Normale enkeltdoser ligger innenfor området på 20–40 mg/m² metotreksat. Vedlikeholdsdosen for ALL er 15–30 mg/m² én eller to ganger i uken.

Andre eksempler:

- 3,3 mg/m² i kombinasjon med andre cytostatika én gang daglig i 4–6 uker.
- 2,5 mg/kg hver uke.
- Høydoseregime mellom 1–12 g/m² (i.v. 1–6 t) gjentatt hver 1–3. uke.
- 20 mg/m² i kombinasjon med andre cytostatika én gang i uken.

Brystkreft

Syklisk kombinasjon med cyklofosfamid, metotreksat og fluorouracil er benyttet som adjuvant behandling til radikal mastektomi ved primær brystkreft med positive aksillære lymfeknuter. Dosen med metotreksat er 40 mg/m² intravenøst på første og åttende dag av syklusen. Behandlingen gjentas med 3 ukers mellomrom. Metotreksat, i intravenøse doser på 10–60 mg/m², kan inkluderes i sykliske kombinasjonsregimer med andre cytotoksiske legemidler ved behandling av avansert brystkreft.

Osteosarkom

Effektiv adjuvant kjemoterapi krever administrasjon av en rekke cytotoksiske kjemoterapeutiske legemidler. I tillegg til høydosemetotreksat med kalsiumfolinatbehandling, kan det gis en kombinasjon av doksorubicin, cisplatin og en kombinasjon av bleomycin, cyklofosfamid og daktinomycin (BCD). Metotreksat brukes i høye doser (8000–12 000 mg/m²) én gang i uken. Hvis dosen ikke er tilstrekkelig til å nå en reell serumkonsentrasjon på 10⁻³ mol/l på slutten av infusjonen, kan dosen økes til 15 g/m² for senere behandlinger. Kalsiumfolinatbehandling er nødvendig. Metotreksat er også brukt som monoterapi i metastatiske tilfeller av osteosarkom.

Spesielle populasjoner:

Eldre

Dosereduksjon skal vurderes hos eldre pasienter på grunn av redusert lever- og nyrefunksjon, samt lavere folatreserver som inntreffer med økt alder.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Metotreksat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseregimer må justeres i samsvar med kreatininclearance og metotreksatkonsentrasjoner i serum.

- Hvis kreatininclearance (ml/min) er >50, kan det gis en dose på 100 % metotreksat
- Hvis kreatininclearance (ml/min) er 20–50, kan det gis en dose på 50 % metotreksat
- Hvis kreatininclearance (ml/min) er <20, skal det ikke gis metotreksat

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Metotreksat skal administreres med stor forsiktighet, hvis overhodet, til pasienter med signifikant eksisterende eller tidligere leversykdom, spesielt som følge av alkohol. Metotreksat er kontraindisert hvis bilirubinverdier er >5 mg/dl (85,5 µmol/l) (se pkt. 4.3).

Pasienter med patologisk væskeansamling

Metotreksat elimineres langsomt fra væskeansamlinger (f.eks. pleuraeffusjon, ascites). Dette fører til forlenget terminal halveringstid og uventet toksisitet. Hos pasienter med signifikante væskeansamlinger anbefales drenering av væske før behandlingen og overvåkning av metotreksatnivåer i plasma.

Pediatrisk populasjon

Metotreksat bør brukes med forsiktighet hos pediatriske pasienter. Behandlingen bør følge nåværende offentliggjorte behandlingsprotokoller for barn (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kraftig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- Alkoholmisbruk.
- Kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 20 ml/min., se pkt. 4.2).
- Eksisterende bloddyskrasi, f.eks. beinmarghypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi.
- Alvorlige, akutte eller kroniske infeksjoner som tuberkulose og HIV.
- Sår i munnhulen og kjent aktiv gastrointestinal sårsykdom.
- Amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig vaksinerings med levende vaksiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fatal toksisitet i forbindelse med intravenøs og intratekal administrasjon som følge av dosefeilberegning er rapportert. Spesiell forsiktighet bør utvises ved beregning av dosen (se pkt. 4.2).

Pasienter som gjennomgår behandling skal få egnet overvåking, slik at tegn på mulige toksiske effekter eller bivirkninger kan påvises og evalueres så raskt som mulig. Metotreksat skal derfor kun administreres av eller under tilsyn av leger med kunnskap og erfaring som inkluderer bruken av antimetabolittbehandling. På grunn av risikoen for alvorlige toksiske reaksjoner (som kan være fatale), må metotreksat kun brukes ved livstruende neoplastiske sykdommer. Dødsfall er rapportert under behandling av maligniteter med metotreksat. Legen skal informere pasienten om risikoene ved behandlingen, og pasienten skal overvåkes konstant av legen.

Forsiktighet skal utvises ved administrering av høydosemetotreksat til pasienter som får samtidig behandling med protonpumpehemmer (PPI) (se pkt. 4.5). Kasuistiske rapporter og publiserte farmakokinetiske populasjonsstudier antyder at samtidig bruk av enkelte PPI-er, for eksempel omeprazol, esomeprazol og pantoprazol med metotreksat (primært ved høy dosering) kan forhøye og forlenge serumnivåene av metotreksat og/eller metabolitten hydroksymetotreksat, hvilket muligens kan resultere i metotreksattoksisiteter. I to av disse tilfellene ble forsinket eliminering av metotreksat observert når høydosemetotreksat ble administrert samtidig med PPI-er, men ble ikke observert når metotreksat ble administrert samtidig med ranitidin. Det er imidlertid ikke gjennomført formelle legemiddelinteraksjonsstudier av metotreksat med ranitidin. Samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI-er) og høydosemetotreksat skal unngås, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tilfeller av nevrologiske bivirkninger, fra hodepine til paralyse, koma og slaglignende episoder, er rapportert, primært hos barn og ungdom som fikk samtidig medisinerings med cytarabin.

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 under behandlingsperioden. Disse effektene synes å være reversible ved seponering av behandling.

Teratogene effekter – reproduksjonsrisiko

Metotreksat forårsaker embryotoksisitet, abort og fostermisdannelser hos mennesker. De mulige effektene på reproduksjonen, fostertap og medfødte misdannelser skal derfor diskuteres med fertile kvinnelige pasienter (se pkt. 4.6). Ved ikke-onkologiske indikasjoner skal graviditet utelukkes før Methotrexat Accord brukes. Ved behandling av kvinner i fruktbar alder, skal sikker prevensjon brukes under behandlingen og i minst seks måneder etter behandlingen.

Prevensjonsråd til menn, se pkt. 4.6.pkt.

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.

Tumorlysesyndrom

I likhet med andre cytotoksika, kan metotreksat indusere tumorlysesyndrom hos pasienter med hurtigvoksende tumorer. Egnede støttebehandling og farmakologiske tiltak kan forhindre eller forbedre slike komplikasjoner.

Metotreksat og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

Uventet alvorlig (inkludert fatal) myelosuppresjon, aplastisk anemi og gastrointestinal toksisitet er rapportert i forbindelse med samtidig behandling med metotreksat (normalt ved høye doser) og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon).

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet manifestert av en overdreven solbrenthetsreaksjon er observert hos enkelte personer som tar metotreksat (se pkt. 4.8). Eksponering for sterkt sollys eller sterke UV-stråler skal unngås med mindre det er medisinsk indisert. Pasienter skal bruke tilstrekkelig solbeskyttelse for å beskytte seg mot sterkt sollys.

Samtidig behandling med metotreksat og strålebehandling kan øke risikoen for bløtvevsnekrose og osteonekrose.

Intratekal og intravenøs administrasjon av metotreksat kan føre til akutt encefalitt og akutt encefalopati, med mulig fatalt utfall. Pasienter med periventrikulær CNS-lymfom som gis metotreksat intratekalt er rapportert å ha utviklet cerebral herniering.

Pleuraeffusjon og ascites skal dreneres før oppstart av metotreksatbehandling (se pkt. 4.2).

Hvis det oppstår stomatitt, diaré, hematemese eller svart avføring, må behandling med metotreksat seponeres grunnet faren for hemoragisk enteritt eller dødsfall som følge av intestinal perforering eller dehydrering (se pkt. 4.8 Bivirkninger).

Tilstander der det foreligger folsyremangel kan øke risikoen for metotreksattoksisitet.

I forbindelse med intratekal administrasjon eller ved høydosebehandling må ikke metotreksat blandes med oppløsninger som inneholder konserveringsmidler (se også pkt. 6.6).

Metotreksatoppløsninger som inneholder konserveringsmidlet benzylalkohol anbefales ikke til bruk hos spedbarn. "Gasping-syndrom" med fatalt utfall er rapportert hos spedbarn etter intravenøs behandling med oppløsninger som inneholder konserveringsmidlet benzylalkohol. Symptomer inkluderer raskt innsettende respirasjonsproblemer, hypotensjon, bradykardi og kardiovaskulær kollaps.

Infeksjon eller immunologiske tilstander

Metotreksat må brukes med stor forsiktighet i forbindelse med aktiv infeksjon og er normalt kontraindisert hos pasienter med manifestert suppresjon av immunresponsen eller der immunsvikt er påvist i laboratorietester.

Pneumoni (som i sjeldne tilfeller kan føre til respirasjonssvikt) kan forekomme. Potensielt fatale opportunistiske infeksjoner, herunder *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, kan forekomme i forbindelse med metotreksatbehandling. Når en pasient utviser pulmonale symptomer, må muligheten for *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni vurderes (se pkt. 4.8).

Immunisering

Metotreksat kan påvirke resultatet fra immunologiske tester. Immunisering etter vaksinerings kan være mindre effektivt i forbindelse med metotreksatbehandling. Spesiell forsiktighet bør utvises ved tilstedeværelse av inaktive, kroniske infeksjoner (f.eks. herpes zoster, tuberkulose, hepatitt B eller C) på grunn av mulig aktivering. Immunisering med levende virus er normalt ikke anbefalt.

Overvåkning av behandlingen

Pasienter på metotreksatbehandling må overvåkes nøye slik at toksiske effekter kan påvises omgående. Analyser før behandlingen må inkludere en fullstendig blodtelling med differensial- og trombocytter, leverenzym, testing for hepatitt B- og C-infeksjoner, test av nyrefunksjon og røntgen av lungene. Toksiske effekter av metotreksat kan forekomme selv ved lave doser og det er derfor viktig å overvåke pasienter som behandles nøye. De fleste bivirkninger er reversible hvis de påvises tidlig.

Etter initiering av behandlingen eller når det foretas doseendringer, eller under perioder med økt risiko for forhøyede metotreksatnivåer (f.eks. ved dehydrering), må overvåkning utføres.

Benmargsbiopti må utføres ved behov.

Overvåkning av metotreksatnivå i serum kan signifikant redusere metotreksattoksisitet, og rutinemessig overvåkning av metotreksatnivået i serum er nødvendig avhengig av doserings- eller behandlingsprotokoll.

Leukopeni og trombocytopeni oppstår normalt 4–14 dager etter administrasjon av metotreksat. I sjeldne tilfeller kan leukopeni vende tilbake 12–21 dager etter administrasjon av metotreksat. Metotreksatbehandling skal kun fortsettes hvis fordelene overgår risikoen for alvorlig myelosuppresjon (se pkt. 2).

Hematopoietisk suppresjon: Hematopoietisk suppresjon induert av metotreksat kan oppstå plutselig og ved tilsynelatende trygge doser. Hvis det oppstår en signifikant reduksjon av leukocytter eller trombocytter, må behandlingen seponeres omgående og egnet støttebehandling innsettes. Pasienter må anvises om å rapportere om alle tegn og symptomer som kan tyde på infeksjon. Hos pasienter som tar samtidige hematotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid) må blodtellingen og trombocytene overvåkes nøye.

Tester av leverfunksjon: Vær spesielt oppmerksom på utvikling av levertoksisitet. Behandlingen bør ikke initieres, eller bør seponeres, hvis unormale leverfunksjonstester eller leverbiopsier foreligger eller utvikles i løpet av behandlingen. Slike unormale tilstander skal gå tilbake til normalt innen to uker. Deretter kan behandlingen gjenopptas etter legens skjønn. Ytterligere forskning er nødvendig for å fastslå om flere leverkjemistester eller propeptid av type III er tilstrekkelig for å påvise hepatoksisitet. Denne evalueringen skal differensiere mellom pasienter uten risikofaktorer og pasienter med risikofaktorer, f.eks. kraftig tidligere alkoholforbruk, vedvarende forhøyning av leverenzym, anamnese med leversykdom, familieanamnese med arvelige leversykdommer, diabetes mellitus, fedme og tidligere kontakt med hepatotoksiske legemidler eller kjemikalier og langvarig metotreksatbehandling eller kumulative doser på 1,5 g eller mer.

Screening for leverrelaterte enzymer i serum: En forbigående økning av transaminasenivåer til to eller tre ganger den øvre normalgrensen er rapportert med en frekvens på 13–20 %. Hvis det oppstår en konstant økning av leverrelaterte enzymer, bør man overveie å redusere dosen eller seponere behandlingen.

Insulinavhengig diabetes

Pasienter som lider av insulinavhengig diabetes bør overvåkes nøye, siden levercirrhose og økte transaminasenivåer kan forekomme.

På grunn av den mulige toksiske effekten på leveren, bør ikke ytterligere hepatotoksiske legemidler gis under behandling med metotreksat *med mindre det er helt nødvendig*, og forbruk av alkohol må unngås eller reduseres drastisk (se pkt. 4.5). Nærmere overvåkning av leverenzym bør utføres ved

samtidig bruk av andre hepatotoksiske legemidler (f.eks. leflunomid). Det samme bør også vurderes ved samtidig administrasjon av hematotoksiske legemidler.

Maligne lymfomer kan oppstå hos pasienter som får lave doser metotreksat, og i slike tilfeller må metotreksat seponeres. Hvis lymfomer ikke går tilbake spontant, må man initiere cytotoxisk behandling.

Nyrefunksjon: Metotreksatbehandling hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon må overvåkes ved hjelp av tester av nyrefunksjon og urinalyse, siden nedsatt nyrefunksjon reduserer eliminasjonen av metotreksat, hvilket kan føre til alvorlige bivirkninger.

Hvis det foreligger risiko for nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hos eldre pasienter), må nyrefunksjonen overvåkes nøye. Dette gjelder spesielt ved samtidig administrasjon av legemidler som påvirker ekskresjon av metotreksat, forårsaker nyreskade (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler) eller potensielt kan føre til hematopoietisk sykdom. Dehydrering kan også forsterke toksisiteten av metotreksat. Alkalisering av urinen og høy diurese er anbefalt.

Respirasjonssystem: Akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt, ofte forbundet med blodeosinofili, kan oppstå, og det er rapportert om dødsfall. Typiske symptomer inkluderer dyspné, hoste (spesielt tørr, ikke-produktiv hoste), torakale smerter og feber. Pasienter med slike symptomer bør overvåkes ved hver oppfølgingskonsultasjon. Pasienter skal underrettes om risikoen for pneumonitt og rådes til å kontakte lege omgående ved utvikling av vedvarende hoste eller dyspné.

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.

Metotreksat bør seponeres hos pasienter med pulmonale symptomer, og en grundig undersøkelse (inkludert røntgen av brystet) bør utføres for å utelukke infeksjon. Hvis metotreksatindusert lungesykdom mistenkes, bør behandling med kortikosteroider initieres og behandling med metotreksat bør ikke startes opp igjen.

Pulmonale symptomer krever rask diagnostisering og seponering av metotreksatbehandlingen. Pneumonitt kan forekomme ved samtlige doseringer.

Vitaminpreparater eller andre produkter som inneholder folsyre, folininsyre eller derivater av disse, kan redusere effekten til metotreksat.

Høydosebehandling: Det er også rapportert leukoencefalopati etter intravenøst høydosemetotreksat med forutgående kraniebestråling.

Selv om metotreksat er rapportert å forårsake kromosomale skader på somatiske celler hos dyr og benmargsceller hos mennesker, er disse effektene forbigående og reversible. Hos pasienter som behandles med metotreksat finnes det ikke tilstrekkelige holdepunkter for å muliggjøre en sluttevaluering vedrørende økt risiko for neoplasi.

Pediatrisk populasjon

Metotreksat bør brukes med forsiktighet hos pediatriske pasienter. Behandling skal følge gjeldende publiserte behandlingsprotokoller for barn. Alvorlig nevrotoksisitet, hyppig manifestert som generaliserte eller fokale anfall er rapportert med uventet økt frekvens hos pediatriske pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi som ble behandlet med intravenøst metotreksat med medium dose (1 g/m²). Symptomatiske pasienter ble ofte påvist å ha leukoencefalopati og/eller mikroangiopatiske kalsifikasjoner i diagnostiske avbildningsstudier.

Eldre

På grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon i tillegg til reduserte folsyrelagre, bør relativt lave doser vurderes til eldre pasienter. Disse pasientene må overvåkes nøye for tidlige tegn på toksisitet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 345,59 mg natrium per maksimal anbefalt døgndose, tilsvarende 17,27 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metotreksat brukes normalt i kombinasjon med andre cytostatika. Additiv toksisitet kan forventes under kombinasjonsskjemoterapi med legemidler med samme farmakologiske effekt, spesielt med hensyn til benmargshemming og renal, gastrointestinal og pulmonal toksisitet (se pkt. 4.4).

Vær oppmerksom på farmakokinetiske interaksjoner mellom metotreksat, antikonvulsiva (reduerte metotreksatnivåer i blodet) og 5-fluorouracil (økt $t_{1/2}$ av 5-fluorouracil).

Under (for)behandling med stoffer som kan forårsake bivirkninger som påvirker ryggmargen (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol), kloramfenikol, pyrimetamin), må man overveie risikoen for uttalte hematopoetiske forstyrrelser under metotreksatbehandlingen.

Samtidig administrering av legemidler som forårsaker folatmangel (f.eks. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoksazol) kan føre til økt metotreksattoksisitet. Spesiell forsiktighet må derfor utvises hos pasienter med eksisterende folsyremangel.

Forsinket clearance av metotreksat skal vurderes i kombinasjon med andre cytostatika.

På grunn av den mulige effekten på immunsystemet kan metotreksat forfalske vaksinasjons- og testresultater (immunologiske prosedyrer for å registrere immunreaksjonen). Under metotreksatbehandling må det ikke utføres samtidig vaksinasjon med levende vaksiner (se pkt. 4.3).

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

NSAID-preparater må ikke gis før eller samtidig med høye doser med metotreksat brukt til behandling av tilstander som osteosarkom. Samtidig administrasjon av NSAIDs og metotreksat ved høye doser er rapportert å forhøye og forlenge metotreksatnivåer i serum, med påfølgende dødsfall grunnet alvorlig hematologisk og gastrointestinal toksisitet. NSAID-preparater og salisylater er rapportert å redusere tubulær sekresjon av metotreksat i dyremodeller og kan øke toksisiteten ved å øke metotreksatnivåer. Samtidig behandling med NSAIDs og lave doser med metotreksat må derfor administreres med forsiktighet.

Dinitrogenoksid

Bruk av dinitrogenoksid øker effekten av metotreksat på folatmetabolismen og gir økt toksisitet, som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt samt økt alvorlig, uforutsigbar nevrotoksisitet ved intratekal administrasjon. Selv om effekten kan reduseres ved administrasjon av kalsiumfolinat, bør samtidig bruk av dinitrogenoksid og metotreksat unngås.

Leflunomid

Metotreksat i kombinasjon med leflunomid kan øke risikoen for pancytopeni og interstitiell pneumonitt.

Probenecid

Renal tubulær transport reduseres med probenecid, og bruk av dette sammen med metotreksat må derfor unngås.

Orale antibiotika

Orale antibiotika som tetrasyklin, kloramfenikol og ikke-absorberbare bredspektrede antibiotika kan redusere intestinal absorpsjon av metotreksat og forstyrre det enterohepatiske kretsløpet ved å hemme tarmfloraen og dermed metabolismen av metotreksat av bakterier. I isolerte tilfeller er trimetoprim/sulfametoksazol rapportert å øke myelosuppresjon hos pasienter behandlet med metotreksat, antageligvis grunnet redusert tubulær sekresjon og/eller additiv antifolateffekt.

I enkelte tilfeller kan antibiotika, i likhet med penicilliner, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin og cefalotin, redusere renal clearance av metotreksat, slik at økte serumkonsentrasjoner av metotreksat med samtidig hematologisk og gastrointestinal toksisitet kan forekomme.

Kjemoterapeutiske legemidler

En økning av renal toksisitet kan observeres når høye doser med metotreksat gis i kombinasjon med potensielt nefrotoksiske kjemoterapeutiske legemidler (f.eks. cisplatin).

Strålebehandling

Samtidig metotreksat og strålebehandling kan øke risikoen for bløtvevsnekrose og osteonekrose.

Cytarabin

Samtidig behandling med cytarabin og metotreksat kan øke risikoen for alvorlige nevrologiske bivirkninger, fra hodepine til paralyse, koma og slaglignende episoder.

Hepatotoksiske legemidler

Risikoen for økt hepatotoksitetet når metotreksat administreres samtidig med andre hepatotoksiske legemidler er ikke studert. Hepatotoksitetet er imidlertid rapportert i slike tilfeller. Pasienter som får samtidig behandling med legemidler med kjent hepatotoksisk effekt (f.eks. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin, retinoider) må overvåkes nøye for tegn på økt hepatotoksitetet.

Jevnlig alkoholinntak og administrering av ytterligere hepatotoksiske legemidler øker sannsynligheten for hepatotoksiske effekter av metotreksat.

Hematotoksiske legemidler

Administrering av ytterligere hematotoksiske legemidler øker sannsynligheten for alvorlige hematotoksiske bivirkninger av metotreksat. Samtidig administrering av metamizol og metotreksat kan øke den hematotoksiske effekten av metotreksat, spesielt hos eldre pasienter. Samtidig administrasjon skal derfor unngås.

Teofyllin

Metotreksat kan redusere clearance av teofyllin. Teofyllinnivåer må derfor overvåkes under samtidig behandling med metotreksat. Et høyt forbruk av koffein- eller teofyllinholdige drikkevarer (kaffe, koffeinholdige drikker, svart te) skal unngås under metotreksatbehandling, siden effekten av metotreksat kan bli redusert grunnet en mulig interaksjon mellom metotreksat og metylxantiner ved adenosinreseptorene.

Merkaptopurin

Metotreksat øker plasmainnholdet av merkaptopurin. Kombinasjonen av metotreksat og merkaptopurin kan derfor nødvendiggjøre dosejustering.

Legemidler med høy plasmaproteinbinding

Metotreksat er delvis bundet til serumalbumin. Andre sterkt bundede legemidler som salisylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, sedativa, orale antikonseptiva, tetrasykliner, amidopyrinderivater, sulfonamider, hypoglykemiske midler, diuretika, sure antiinflammatoriske legemidler og p-aminobenzosyre kan øke toksisiteten av metotreksat ved hjelp av forskyvning og dermed øke biotilgjengeligheten (indirekte doseøkning).

Furosemid

Samtidig administrasjon av furosemid og metotreksat kan føre til økte nivåer av metotreksat grunnet kompetitiv hemming av tubulær sekresjon.

Vitaminer

Vitaminpreparater som inneholder folsyre eller folsyrederivater kan forårsake en redusert respons på systemisk administrert metotreksat, men forhold med folsyremangel kan øke risikoen for metotreksattoksitet.

Protonpumpehemmere

Data fra litteraturen indikerer at samtidig bruk av protonpumpehemmere og metotreksat, spesielt i høye doser, kan føre til økte og langvarige plasmanivåer av metotreksat og / eller dets metabolitt. Dette kan muligens føre til metotreksattoksisitet. Samtidig administrering av metotreksat og omeprazol har ført til forsinket renal eliminasjon av metotreksat. I kombinasjon med pantoprazol ble det rapportert hemmet renal eliminasjon av metabolitten 7-hydroksymetotreksat med myalgi og skjelving i ett tilfelle.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos kvinner

Kvinner skal ikke bli gravide under metotreksatbehandling og effektiv prevensjon skal brukes under behandling med metotreksat og deretter i minst 6 måneder (se pkt.pkt. 4.4). Før behandlingen starter, skal kvinner i fertil alder informeres om risikoen for misdannelser som knyttes til metotreksat, og graviditet skal utelukkes, for eksempel ved en graviditetstest. Under behandlingen skal graviditetstester gjentas ved kliniske funn (f.eks. etter et opphold i bruk av prevensjon). Kvinnelige pasienter i fertil alder skal veiledes om prevensjon og familieplanlegging.

Prevensjon hos menn

Det er ikke kjent om metotreksat finnes i sædvæske. Metotreksat er påvist å være gentoksisk i dyrestudier, slik at risiko for gentoksisk effekt på sædceller ikke kan utelukkes. Begrenset klinisk dokumentasjon angir ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter at far er eksponert for metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke). For høyere doser finnes det ikke tilstrekkelige data til å anslå risikoen for misdannelser eller spontanabort etter fars eksponering.

Som et forebyggende tiltak 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 at bruken av metotreksat er avsluttet. Menn bør ikke donere sæd under behandlingen eller i 3 måneder etter at bruken av metotreksat er avsluttet.

Graviditet

Metotreksat er kontraindisert ved graviditet ved ikke-onkologiske indikasjoner. Hvis graviditet forekommer under behandling med metotreksat og opptil seks måneder etterpå, bør pasienten få medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på barnet forbundet med behandlingen. Det må utføres ultralydundersøkelser for å bekrefte at fosteret utvikler seg normalt.

I dyrestudier har metotreksat vist forplantningstoksisitet, særlig i løpet av det første trimesteret (se pkt. 5.3). Metotreksat har vist seg å ha en fosterskadelig effekt hos mennesker. Det er rapportert å forårsake fosterdød, spontanabort og/eller medfødte misdannelser (f.eks. craniofaciale, kardiovaskulære, sentralnervesystem- og ekstremitetsrelaterte).

Metotreksat er et kraftig, menneskelig teratogen, med økt risiko for spontanabort, intrauterin veksthemming og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet.

- Spontanabort er rapportert hos 42,5 % av gravide kvinner som eksponeres for behandling med metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke), sammenlignet med en rapportert forekomst på 22,5 % hos pasienter med tilsvarende sykdom som behandles med andre legemidler enn metotreksat.

- Store medfødte misdannelser forekom ved 6,6 % av levendefødsler hos kvinner som ble eksponert for behandling med metotreksat i lave doser (mindre enn 30 mg/uke) under graviditeten, sammenlignet med ca. 4 % av levendefødsler hos pasienter med tilsvarende sykdom som ble behandlet med andre legemidler enn metotreksat.

Det finnes ikke tilstrekkelige data for metotreksateksponering ved graviditet på over 30 mg /uke, men høyere forekomster av spontanaborter og medfødte misdannelser forventes, særlig ved vanlige doser som brukes ved onkologiske indikasjoner.

Når bruk av metotreksat er avbrutt før unnfangelse, er det rapportert om normale svangerskap.

Når metotreksat brukes ved onkologiske indikasjoner, bør det ikke administreres under graviditet, særlig i første trimester av graviditeten. I hvert enkelt tilfelle bør fordelen med behandlingen veies opp mot mulig risiko for fosteret. Hvis legemidlet brukes under graviditeten eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar metotreksat, skal pasienten underrettes om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Metotreksat utskilles i morsmelk i mengder som medfører risiko for barnet, selv ved terapeutiske doser. Amming må derfor avbrytes før behandling med metotreksat (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Metotreksat påvirker spermatogenese og oogenese og kan føre til nedsatt fertilitet. Metotreksat har vært rapportert å forårsake oligospermi, menstruasjonsforstyrrelser og amenorré hos mennesker. I de fleste tilfeller ser disse effektene ut til å være reversible når behandlingen avbrytes. Ved onkologiske indikasjoner skal alle kvinner som ønsker å bli gravide rådes til å oppsøke genetisk rådgivning allerede før behandlingen påbegynnes hvis mulig, og menn bør forhøre seg om muligheten for oppbevaring av sæd før behandlingen påbegynnes ettersom metotreksat kan være genotoksisk ved høyere doser (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden fatigue og svimmelhet kan forekomme som en bivirkning, kan reaksjons- og dømmeevnen reduseres, hvilket bør tas i betraktning for eksempel ved kjøring eller arbeid som krever høy presisjon.

4.8 Bivirkninger

Konvensjonell og høydosebehandling

Frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger avhenger av den administrerte dosen, varigheten av eksponering og administrasjonsmåten, men bivirkninger er rapportert ved samtlige doser og kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen. De fleste bivirkninger er reversible når de påvises på et tidlig stadium. Ved alvorlige bivirkninger må dosen reduseres eller behandlingen seponeres, og egnede tiltak må initieres (se pkt. 4.9). Hvis behandling med metotreksat gjenopptas, skal dette gjøres med forsiktighet etter adekvat vurdering av ytterligere behov for dosen. Man må være ekstra på vakt vedrørende tilbakevendende toksisitet.

De hyppigst rapporterte bivirkningene inkluderer ulcerøs stomatitt, leukopeni, kvalme og oppblåst mage. Andre hyppig rapporterte bivirkninger er uvelhet, unormal tretthet, frysninger og feber, svimmelhet og redusert motstand overfor infeksjoner. Behandling med folinsyre under høydosebehandling kan motvirke eller lindre en rekke ulike bivirkninger. Midlertidig seponering av behandlingen anbefales hvis det finnes tegn på leukopeni.

Organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Herpes zoster			Sepsis, opportunistiske infeksjoner (kan være fatalt i enkelte tilfeller), infeksjoner forårsaket av	

					cytomegalovirus et	
Hjertesykdommer				Perikarditt, perikardial effusjon, perikardial tamponade		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukocytopeni, trombocytopeni og anemi	Pancytopeni, agranulocytose, hematopoietiske sykdommer	Megaloblastisk anemi	Alvorlige forløp av benmargsdepresjon, aplastisk anemi, lymfadenopati, eosinofili og nøytropeni, Lymfoproliferativt syndrom	Blødninger, hematom
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoide reaksjoner, allergisk vaskulitt		Immunsuppresjon, hypogammaglobulinemi	
Psykiatriske lidelser					Insomnia, kognitiv dysfunksjon	Psykose
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, fatigue, søvnighet	Vertigo, forvirring, depresjon, anfall, krampetrekninger , encefalopati	Kraftig nedsatt syn, humørendringer, parese, effekt på tale, inkludert dysartri og afasi, myelopati	Smerter, muskulær asteni eller parestesi i ekstremiteter, myasteni, endringer i smakssans (metallsmak), meningisme (paralyse, brekninger), akutt aseptisk meningitt	
Øyesykdommer				Synsforstyrrelser, tåkesyn	Konjunktivitt, retinopati, forbigående blindhet/synstap , periorbitalt ødem, blefaritt, epifora, fotofobi	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert (cyster og polypper)			Enkeltilfeller av lymfom, som avtok i en rekke tilfeller etter seponering av metotreksatbehandling.		Tumorlysesyndrom	
Karsykdommer			Vaskulitt	Hypotensjon, tromboemboliske reaksjoner (inkl. arteriell trombose, cerebral trombose, tromboflebitt, dypvenetrombose, retinal venetrombose, lungeembolisme)		Cerebralt ødem, petekkier
Sykdommer i respirasjonsorganer,		Pulmonale komplikasjoner	Lungefibrose	Faryngitt, apné, bronkiell	Pneumocystis jirovecii	Akutt lungeødem

thorax og mediastinum		grunnet interstitiell alveolitt/pneumonitt og relaterte dødsfall (uavhengig av metotreksatbehandlingens dosering og varighet). Typiske symptomer kan være: generell sykdom, tørr, irriterende hoste, kostpustethet som progredierer til hviledyspné, brystmerter, feber. Hvis slike komplikasjoner mistenkes, må behandling med metotreksat seponeres omgående og infeksjoner (inkludert pneumoni) må utelukkes.		astma	pneumonia, kostpustethet, kronisk obstruktiv lungesykdom. Infeksjoner, inkludert pneumoni, er også observert. Pleuraeffusjon	
Gastrointestinale sykdommer	Nedsatt appetitt, kvalme, brekninger, smerter i abdomen, betennelse og ulcerasjoner i slimhinnen i munnen og svelget (spesielt i løpet av de første 24–48 timene etter administrasjon av metotreksat). Stomatitt, dyspepsi	Diaré (spesielt i løpet av de første 24–48 timene etter administrasjon av metotreksat).	Gastrointestinale blødninger og sår, pankreatitt	Gingivitt, enteritt, melena (blodig avføring), malabsorpsjon	Hematemese (oppkast av blod), toksisk megakolon	Toksisk megakolon
Sykdommer i lever og galleveier	Økning av leverrelaterte enzymer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin).		Fettdannelse i leveren, fibrose og cirrhose (forekommer ofte på tross av jevnlig overvåkede, normale verdier av leverenzymen); diabetiske komplikasjoner; nedgang i serum albumin.	Akutt hepatitt og hepatotoksitet	Reaktivering av kronisk hepatitt, akutt leverdegenerasjon. Herpes simplex, hepatitt og nedsatt leverfunksjon er også observert (se også merknadene om leverbiopsi i pkt. 4.4).	Metabolsk forstyrrelse
Hud- og underhudssykdomme		Eksantem, erytem, kløe	Urtikaria, forsterket	Økte pigmentendrin	Furunkulose, teleangiektasi,	Avskalling av hud/

r			pigmentering i huden, alopesi, økning av revmatiske knuter, herpes zoster, vonde lesjoner av psoriatisk plakk, alvorlige toksiske reaksjoner: vaskulitt, herpetiform-utbrudd i huden, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), fotosensitivitetsreaksjoner.	ger i neglene, akne, petekkier, ekkymoser, erythema multiforme, kutane erytematøse utbrudd.	akutt paronyki. Nokardiose, histoplasma, kryptokokkose og disseminert herpes simplex er også rapportert. Allergisk vaskulitt, hidradenitt	eksfolierende dermatitt, hudnekrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Osteoporose, artralgi, myalgi	Stressfraktur		Osteonekrose i kjeven (sekundær til lymfoproliferativt syndrom)
Sykdommer i nyre og urinveier			Betennelse og ulcerasjon i urinblæren (muligens med hematuri), dysuri.	Nyresvikt, oliguri, anuri, azotemi, hyperurikemi, forhøyet serumnivå av kreatinin og urea	Proteinuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Betennelse og ulcerasjon i vagina		Nedsatt libido, impotens, oligospermi, redusert menstruasjon, vaginal utflod, infertilitet, gynektomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Alvorlige allergiske reaksjoner som progredierer til anafylaktisk sjokk		Feber, nedsatt sårheling	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Diabetes mellitus		

Følgende bivirkninger er også rapportert, men frekvensen er ikke fastslått: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, (inkludert reversible tilfeller), fosterdød, skade på fosteret, spontanabort.

Systemisk organotoksitet

Lymfom

Malignt lymfom som kan gå inn i remisjon etter seponering av behandlingen med metotreksat kan oppstå hos pasienter på lavdosebehandling, og trenger derfor kanskje ikke cytotoksisk behandling. Metotreksat skal seponeres først og egnet behandling initieres hvis lymfomet ikke går tilbake.

Hematologisk

Metotreksat kan suppressere hematopoiese og forårsake anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, nøytropeni og/eller trombocytopeni. Metotreksat må administreres med forsiktighet til pasienter med maligniteter og underliggende faktorer som påvirker hematopoiese. Ved behandling av neoplastiske tilstander skal behandling med metotreksat kun gis hvis de potensielle fordelene overgår risikoen for myelosuppresjon.

Lunger

Lungesykdom forårsaket av metotreksat, inkludert akutt eller kronisk interstitiell pneumonitt, er en potensielt farlig komplikasjon som kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen. Denne bivirkningen er rapportert ved lave doser, og er ikke alltid totalt reversibel. Dødsfall er rapportert. Tegn på pulmonal involvering eller symptomer som tørr, ikke-produktiv hoste, feber, brystsmerte, dyspné, hypoksemi og infiltrat på røntgen av lungene, eller ikke-spesifikk pneumonitt som oppstår i forbindelse med metotreksatbehandling, kan indikere potensielt farlig skade og krever seponering av behandlingen og grundig utforskning. Lungeendringer kan oppstå ved samtlige doser. Muligheten for infeksjon (inkludert pneumoni) må utelukkes.

Gastrointestinal

Hvis brekninger, diaré eller stomatitt oppstår, med påfølgende dehydrering, må metotreksatbehandlingen seponeres til pasienten er frisk igjen. Hemorragisk enteritt og dødsfall som følge av intestinal perforasjon kan oppstå. Metotreksat må brukes med stor forsiktighet hos pasienter med magesår eller ulcerøs kolitt. Stomatitt kan forebygges eller lindres ved hjelp av munnvann med folinsyre.

Lever

Metotreksat medfører en mulig risiko for akutt hepatitt og kronisk (fibrose og cirrhose) hepatotoksisitet. Kronisk toksisitet er potensielt fatalt og oppstår ofte etter langvarig bruk (som regel etter 2 år eller mer) og etter en total kumulativ dose på mer enn 1,5 g. I studier av psoriasispatienter ble hepatotoksisitet påvist å være proporsjonal med den kumulative dosen og ble forsterket av alkoholisme, overvekt, diabetes og alder.

En forbigående reduksjon av leverenzymverdier observeres ofte etter metotreksatbehandling og nødvendiggjør normalt ikke justering av behandlingen. Eksisterende unormale leververdier og/eller reduksjon av serumalbumin kan indikere alvorlig hepatotoksisitet.

Metotreksat har forårsaket reaktivering av hepatitt B-infeksjoner og forverring av hepatitt C-infeksjoner, i enkelte tilfeller med fatalt utfall. Enkelte tilfeller av hepatitt B-reaktivering har oppstått etter seponering av metotreksat. Kliniske tester og laboratorietester bør utføres for å utforske eventuell forekomst av leversykdom hos pasienter med tidligere hepatitt B- eller C-infeksjoner. Basert på disse undersøkelsene kan behandling med metotreksat vise seg å være uegnet for enkelte pasienter. Nedsatt leverfunksjon kan føre til at bivirkningene av metotreksat (spesielt stomatitt) forverres.

Nyrer

Metotreksat kan forårsake nyreskade, som igjen kan føre til akutt nyresvikt. Etter høydosebehandling kan nyrefunksjonen forverres i en slik grad at utskillelsen av metotreksat hemmes, hvilket kan føre systemisk metotreksattoksisitet. Alkalisering av urin og adekvat væskeinntak (minst 3 l/døgn) anbefales for å forebygge nyresvikt. Måling av serummetotreksat og nyrefunksjon anbefales.

Hud

Alvorlige, i enkelte tilfeller fatale, hudreaksjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme er rapportert innen noen få dager av oral, intramuskulær, intravenøs eller intratekal behandling med metotreksat i enkle eller gjentatte doser. Strålingsdermatitt og solforbrenning kan forsterkes under bruk av metotreksat.

Sentralnervesystem

Det er rapportert levkoencefalopati etter intravenøs behandling med metotreksat hos pasienter som har gjennomgått kraniospinal strålebehandling. Alvorlig nevrotoksisitet, ofte manifestert som generaliserte eller fokale anfall, er rapportert med en uventet frekvensøkning hos barn med akutt lymfoblastisk leukemi behandlet med en moderat høy dose av intravenøs metotreksat (1 g/m²). Symptomatiske

pasienter hadde ofte levkoencefalopati og/eller mikroangiopatiske kalsifikasjoner i røntgenundersøkelser.

Kronisk levkoencefalopati er også rapportert hos pasienter behandlet med gjentatte høye doser av metotreksat sammen med folinsyre, selv uten samtidig kraniell strålebehandling. Seponering av metotreksatbehandlingen førte ikke alltid til full restitusjon. Levkoencefalopati er også rapportert hos pasienter behandlet med metotreksattabletter.

Ett forbigående akutt nevrologisk syndrom er observert hos pasienter som gjennomgikk høydosebehandling. Manifestasjoner av dette nevrologiske syndromet kan inkludere unormal atferd, fokale sensomotoriske symptomer, inkludert forbigående blindhet, og unormale reflekser. Den nøyaktige årsaken er usikker.

Intratekal behandling

Den subakutte nevrotoksisiteten er normalt reversibel etter seponering av metotreksat.

Organklasser	Vanlige (>1/100)
Sykdommer i sentralnervesystem og perifert nervesystem	Hodepine, kjemisk araknoiditt, subakutt nevrotoksisitet, nekrotiserende demyelinerende levkoencefalopati
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme og brekninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber

Kjemisk araknoiditt, som kan oppstå noen få timer etter intratekal administrasjon av metotreksat, karakteriseres av hodepine, ryggsmarter, stiv nakke, brekninger, feber, meningisme og pleocytose i cerebrospinalvæsken i likhet med den ved bakteriell meningitt. Araknoiditt forsvinner som regel innen noen få dager.

Subakutt nevrotoksisitet, vanlig etter hyppig gjentatt intratekal administrasjon, påvirker hovedsakelig de motoriske funksjonene i hjernen eller ryggmargen. Paraparese/paraplegi, med involvering av én eller flere spinalnerverøtter, tetraplegi, cerebellar dysfunksjon, kraniell nerveparalyse og epileptiske anfall kan oppstå.

Nekrotiserende demyelinerende levkoencefalopati kan oppstå flere måneder eller år etter start av intratekal behandling. Sykdommen er karakterisert av progressiv nevrologisk svekking med snikende oppstart, forvirring, irritabilitet og somnolens. Etter hvert kan alvorlig demens, dysartri, ataksi, spastisitet, anfall og koma oppstå. Sykdommen kan være fatal. Levkoencefalopati oppstår primært hos pasienter som har fått store mengder intratekalt metotreksat i kombinasjon med kraniell strålebehandling og/eller systematisk administrert metotreksat.

Tegn på nevrotoksisitet (meningitt, forbigående eller permanent parese, encefalopati) må følges opp etter intratekal administrasjon av metotreksat.

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

Erfaring med overdosering med legemidlet er generelt forbundet med oral og intratekal behandling, selv om overdosering forbundet med intravenøs og intramuskulær administrasjon også er rapportert.

Rapporter med oral overdosering kommer ofte av at inntak skjer daglig ved et uhell i stedet for ukentlig. Symptomer som rapporteres ofte etter oral overdosering inkluderer symptomene og tegnene observert ved farmakologiske doser, spesielt hematologiske og gastrointestinale reaksjoner som leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, nøytropeni, myelosuppresjon, mukositt, stomatitt, oral ulcerasjon, kvalme, brekninger, gastrointestinal ulcerasjon og gastrointestinal blødning. I enkelte tilfeller ble det ikke rapportert symptomer. Det er rapportert dødsfall forbundet med overdosering. I disse tilfellene ble det også rapportert tilstander som sepsis eller septisk sjokk, nyresvikt og aplastisk anemi.

De vanligste symptomene ved intratekal overdosering er CNS-symptomer, herunder hodepine, kvalme og brekninger, anfall eller krampetrekninger og akutt toksisk encefalopati. I enkelte tilfeller ble det ikke rapportert symptomer. Det er rapportert dødsfall etter intratekal overdosering. I disse tilfellene ble det også rapportert cerebellar herniering ledsaget økt intrakranielt trykk og toksisk encefalopati.

Anbefalt behandling

Antidotbehandling: Folinisyre bør gis parenteralt ved en dose som er minst like stor som metotreksatdosen, og bør om mulig administreres innen en time. Folinisyre er indisert for å minimere toksisitet og motvirke effektene av metotreksatoverdosering. Behandling med folinsyre bør initieres så raskt som mulig. Jo lengre intervallet er mellom administrasjon av metotreksat og initiering av folinsyre, desto mindre effekt har folinsyre med hensyn til å supprimere den toksiske effekten. Overvåkning av metotreksatkonsentrasjoner i serum er nødvendig for å kunne bestemme den optimale dosen av folinsyre og behandlingens varighet.

Ved kraftig overdosering kan hydrering og alkalisering av urin være nødvendig for å forhindre utskillelsen av metotreksat og/eller dets metabolitter i nyretubuli. Verken standard hemodialyse eller peritonealdialyse er påvist å øke eliminasjonen av metotreksat. Akutt intermitterende hemodialyse med bruk av sterkt gjennomtrengelig dialysator kan forsøkes ved intoksikasjon med metotreksat.

Intratekal overdosering kan kreve intensive systemiske støttetiltak, for eksempel systemisk administrasjon av høye doser med folinsyre, alkalisk diurese, akutt CSF-drenasje og ventrikulær lumbal perfusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Folsyreanaloger
ATC-kode: L01BA01

Metotreksat er en folsyreantagonist med cytostatisk effekt. Metotreksat hemmer omdanningen av folsyre til tetrahydrofolsyre, siden sammensetningen har en større affinitet for enzymet dihydrofolatreduktase enn det naturlige substratet folsyre. Dette fører til at DNA-syntese og ny celledannelse hemmes. Metotreksat er s-fasespesifikk.

Aktivt prolifererende vev, for eksempel maligne celler, benmarg, føtale celler, epitel og bukkal og intestinal mukosa er generelt mest følsomme overfor metotreksat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrasjon nås toppkonsentrasjoner av metotreksat i serum etter ca. 0,5–1 time. Det finnes stor variasjon mellom og innen personer, spesielt ved gjentatte doser. Subkutan, intravenøs og intramuskulær administrasjon viste lignende biotilgjengelighet.

Distribusjon

Omtrent halvparten av det absorberte metotreksatet er bundet til plasmaproteiner, men bindingen er reversibel, og metotreksat diffunderer lett inn i cellene, med den høyeste påviste konsentrasjonen oppnådd i leveren, milten og nyrene i form av polyglutamat, som kan vedvare i noen uker eller måneder. Metotreksat går også i mindre grad over i cerebrospinalvæsken.

Biotransformasjon

Halveringstiden er ca. 3-10 timer med lavdosebehandling og ca. 8-15 timer med høydosebehandling. Halveringstiden kan forlenges til 4 ganger normal lengde hos pasienter med tredje mellomrom (pleural effusjon, ascites). Ca. 10 % av det administrerte metotreksatet metaboliseres intrahepatisk. Hovedmetabolitten er 7-hydroksymetotreksat. Metotreksat går gjennom placentabarrieren hos rotter og aper.

Eliminasjon

Eliminasjon fra plasma er trifasisk og mesteparten av metotreksatet utskilles uendret i urin i løpet av 24 timer. Utskillelse skjer hovedsakelig i uendret form, primært renalt via glomerulær filtrasjon og aktiv sekresjon i de proksimale tubuli. Ca. 5–20 % av metotreksat og 1–5 % av 7-hydroksymetotreksat elimineres via gallen. Det finnes uttalt enterohepatisk blodstrøm.

Ved renal insuffisiens blir eliminasjon signifikant forsinket. Det er ikke kjent om eliminasjon reduseres ved hepatisk insuffisiens.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Kroniske toksisitetsstudier av mus, rotte og hund viste toksiske effekter i form av gastrointestinale lesjoner, myelosuppresjon og hepatotoksitet.

Mutagent og karsinogent potensial

Langsiktige studier av rotte, mus og hamster viste ingen holdepunkter for tumorigent potensiale av metotreksat. Metotreksat induserer gen- og kromosommutasjoner både in vitro og in vivo. En mutagen effekt er mistenkt hos mennesker.

Reproduksjonstoksitet

Teratogene effekter er identifisert hos fire arter (rotte, mus, kanin, katt). Hos rhesusaper forekom ingen misdannelser som er sammenlignbare med de hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass – 18 måneder

Hetteglass etter første åpning – bruk umiddelbart etter åpning.

Etter fortynning – 24 timer

Kjemisk og fysisk stabilitet av den fortynnede oppløsningen er påvist i 24 timer. Fra et mikrobiologisk ståsted bør den fortynnede oppløsningen brukes omgående. Hvis den ikke brukes omgående, er bruksoppbevaringstidene og -betingelsene før bruk brukerens ansvar og vil ikke være lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning/rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt.6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 2 ml: Klart hetteglass (USP-type 1), lukket med en grå butylgummikork og oransje hette.
For 20 ml og 40 ml: Klart hetteglass (USP-type 1), lukket med en grå butylgummikork og lavendelfarget hette.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass i eske for pakningsstørrelsene 2 ml, 20 ml og 40 ml
10 hetteglass pr. pakninger for 20 ml og 40 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klar og fri for partikler.

Metotreksatinjeksjon kan fortynnes ytterligere med et egnet konserveringsmiddelfritt middel, for eksempel glukoseoppløsning (5 %) eller natriumkloridoppløsning (0,9 %).

Følgende anbefalinger bør tas i betraktning vedrørende håndtering: Produktet skal kun brukes og administreres av opplært personell. Blandingen av oppløsningen skal utføres i anviste områder som er utformet for å beskytte personell og miljøet (f.eks. sikkerhetskabinetter), og beskyttende klær skal brukes (inkludert hansker, vernebriller og masker ved behov).

Helsepersonell som er gravide skal ikke håndtere og/eller administrere Methotrexat Accord.

Metotreksat må ikke komme i kontakt med hudoverflaten eller slimhinnene. Hvis det oppstår kontaminering, må det berørte området skylles omgående med rikelige mengder vann i minst ti minutter.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning bør destrueres. Avfall skal kasseres forsiktig i egnede separate beholdere, tydelig merket mht. innhold (siden pasientens kroppsvæske og ekskretter også kan inneholde vesentlige mengder antineoplastiske midler og det er antydning at disse og materiale som sengetøy som er kontaminert med disse, også bør behandles som farlig avfall). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav, for eksempel ved burning.

Det skal finnes egnede prosedyrer for utilsiktet kontaminasjon grunnet søl, og ansattes eksponering for antineoplastiske midler skal registreres og overvåkes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-8858

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19.07.2012 / 09.07.2019

10. OPPDATERINGSDATO

12.02.2025